

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Bildgebende und neurophysiologische Untersuchungen zur Lokomotion bei
PSP-Patienten und Anwendungsbeobachtung von Rasagilin**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lorenz Konstantin Deutschenbaur

aus
München

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Lorenzl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Brandt

Priv. Doz. Dr. Jennifer Liun

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 12.01.2012

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie der progressiven supranukleären Blickparese (PSP)....	1
1.2	Pathophysiologische Aspekte der progressiven supranukleären Blickparese.....	2
1.3	Pathologische Anatomie der PSP-Erkrankung und deren bildmorphologische Darstellung.....	4
1.4	Grundlagen der menschlichen Lokomotion, deren funktionelle Darstellung und ein Erklärungsmodell der zentralen Abläufe.....	8
1.4.1	Grundlagen der menschlichen Lokomotion.....	8
1.4.2	Funktionelle Bildgebung menschlicher Lokomotion mit fMRT und fPET.....	9
1.4.3	Erklärungsmodell der zentralen Abläufe bei der Lokomotion.....	12
1.5	Positronen-Emissions-Tomographie (Pet) und Single photon emission tomography (Spect) bei PSP-Patienten	13
1.6	Die Posturographie als klinischer Parameter bei Gangstörungen.....	13
1.7	Klinik und Lebensqualität der Patienten mit PSP.....	15
1.8	Behandlung.....	16
1.8.1	Bisherige dopaminerge Therapieversuche.....	17
1.8.2	Bisherige acetylcholinerge Therapieversuche.....	17
1.8.3	Weitere pharmakologische Behandlungsansätze.....	17
1.8.4	Bisherige Therapieversuche mit Monoamin-Oxidase-B (MAO-B)- Inhibitoren.....	18
1.8.5	Rasagilin als mögliches Medikament bei der PSP: neuroprotektive Eigenschaften von Rasagilin im Tierversuch und in vitro.....	19
1.9	Ziel der Arbeit.....	21

2.	Methoden.....	22
2.1	Anwendungsbeobachtung von Rasagilin.....	22
2.1.1	Rasagilin - Pharmakokinetik und Pharmkodynamik.....	22
2.1.2	Sturzprotokolle.....	24
2.1.3	Posturographie: Funktionsweise und Untersuchungsparameter.....	25
2.1.4	Klinisch erfasste Parameter im Rahmen der Anwendungsbeobachtung....	28
2.2	Funktionelle Bildgebung.....	29
2.2.1	Untersuchte Personen.....	29
2.2.2	Funktionelle Positronen-Emissions-Tomographie (fPET).....	29
2.3	Statistik.....	31
3.	Ergebnisse.....	32
3.1	Ergebnisse der funktionellen Positronen-Emissions-Tomographie.....	32
3.2	Anwendungsbeobachtung mit Rasagilin.....	34
3.2.1	Posturographische Ausgangswerte gesunder Probanden.....	34
3.2.2	Posturographische Ergebnisse von 20 PSP-Patienten.....	36
3.2.3	Posturographische Ergebnisse einzelner PSP-Patienten im Verlauf der Anwendungsbeobachtung.....	37
3.2.4	Auflistung zusätzlicher Medikamenteneinnahme der posturographisch untersuchten PSP-Patienten.....	48
3.2.5	Auswertung der Sturzprotokolle.....	49
3.2.6	Weitere Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung.....	54
3.2.7	Nebenwirkungen von Rasagilin.....	55

4.	Diskussion.....	56
4.1	Anwendung von Rasagilin.....	56
4.1.1	Beobachtungen im Bereich der Motorik	56
4.1.2	Antidepressive Wirkung von Rasagilin.....	58
4.2	Funktionelle Positronen Emissionstomographie (fPet) - Lokalisation zur Darstellung des Lokomotionsnetzwerkes.....	59
4.3	Posturographie.....	62
4.4	Patientendaten, Verträglichkeit und Compliance bei der Anwendungsbeobachtung mit Rasagilin.....	63
4.5	Rahmenbedingung der angewendeten Untersuchungsverfahren.....	63
4.6	Beobachtung möglicher pharmakologischer Interaktionen mit Rasagilin.....	65
5.	Zusammenfassung.....	67
6.	Ausblick.....	68
7.	Literaturverzeichnis.....	69
8.	Danksagung.....	81
9.	Curriculum Vitae.....	82
10.	Anhang.....	84

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie der progressiven supranukleären Blickparese (PSP)

Die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) wurde 1963 erstmals von den kanadischen Ärzten Steele, Richardson und Olszewski beschrieben (Steele et al., 1963). Die PSP ist eine rasch voranschreitende neurodegenerative Erkrankung (Brusa et al., 2004; Pastor und Tolosa, 2002). Steele, Richardson und Olszewski benannten die Erkrankung nach den oberhalb der Hirnnervenkerne III, IV und VI liegenden mesenzephalen Zentren, die für die vertikalen willkürlichen Augenbewegungen zuständig sind, und deren Neurone im Laufe der Erkrankung degenerieren (Steele et al., 1964). Die reflexartigen Augenbewegungen, die nukleär gesteuert werden, sind bei der PSP nicht betroffen. Diese Art der Augenbewegungen entsteht unwillkürlich zum Beispiel bei auffälligen Geräuschen oder Bewegungen im Rahmen eines Schutzreflexes. Im Gegensatz dazu bezieht sich die Bezeichnung „supranukleär“ auf den Ausfall der willkürlich gesteuerten Augenbewegungen, die bei der PSP primär betroffen sind.

Die PSP wird auf Grund der Ähnlichkeit zum M. Parkinson im Anfangsstadium häufig nicht als solche erkannt. Zudem sind Verläufe bekannt, die über Jahre einem Parkinson ähneln und auch auf die Therapie mit L-Dopa ansprechen (Williams et al., 2005). Die zutreffende Diagnose wird daher meist erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien gestellt (Williams et al., 2005). Die posturale Instabilität, die charakteristischerweise mit Stürzen nach hinten verbunden ist, und die vertikale Blickparese treten im Laufe des ersten Erkrankungsjahres auf und ermöglichen laut Litvan eine Unterscheidung zu anderen degenerativen Bewegungsstörungen (Litvan et al., 1997).

Die Prävalenz der PSP beträgt 5 bis 6 pro 100 000 Einwohner (Schrag et al., 1999), ungefähr ein Zehntel der Parkinson Erkrankung, wobei diese Zahl laut Schrag eher zu niedrig geschätzt ist. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der PSP liegt zwischen 50 und 70 Jahren (Santacruz et al., 1998) und weder das Geschlecht noch die Rasse spielen für die Erkrankungswahrscheinlichkeit eine Rolle, wobei sich laut Golbe eine Tendenz abzeichnet, dass Männer häufiger betroffen sind als Frauen (Golbe et al., 1988). Dies spiegelt sich auch in den Zahlen der PSP-Ambulanz des Klinikums Großhadern wider. Nach dem Auftreten erster Symptome beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit 6 bis 10 Jahre (Maher, Lees, 1986; Golbe, 1994; Testa et al., 2001). Die Überlebenszeit ist auch abhängig von der Unterform der

Erkrankung, wobei Patienten mit Richardsonsyndrom (charakteristisch sind hierfür frühe Stürze, das Auftreten einer Demenz sowie Augenbewegungsstörungen) kürzer leben als Patienten mit PSP-Parkinson Syndrom (PSP-P) (Williams et al., 2007).

1.2 Pathophysiologische Aspekte der progressiven supranukleären Blickparese

Bei der Entstehung der PSP sind viele Faktoren beteiligt. Zugrunde liegt ein komplexes Zusammenspiel zwischen genetischer Prädisposition, mitochondrialer Dysfunktion und biochemischen Veränderungen (Albers, Augood, 2001). Im Zentrum pathophysiologischer Vorgänge steht die Bildung und Ablagerung neurofibrillärer Tangles, die sich aus geraden Tau-Filamenten, neuropilen Aggregaten, Tau-positiven, glialen Einschlusskörperchen und büschelartigen Astrozyten zusammensetzen (Burn, Lees, 2002).

Das Tau-Protein ist ein niedermolekulares Phosphoprotein, welches in Zellen an stützende Zytoskelett-Proteine (Mikrotubuli) bindet und deren Zusammenbau reguliert. Die PSP gehört in die Gruppe der „four repeat“-Tauopathien. „Four repeat“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das entsprechende Tau-Protein vier Bindungsstellen zu den Mikrotubuli aufweist. In funktionsfähigen Neuronen ist das Tau-Protein löslich und bindet reversibel an die Mikrotubuli, wohingegen es bei der PSP die Affinität zu den Mikrotubuli verliert und resistent gegenüber der Proteolyse wird (Burn, Lees, 2002).

Mehrere post-translationale Prozesse könnten in die Aggregation von Tau-Protein bei der PSP involviert sein, wobei die Glykosylierung und Transglutaminierung hervorzuheben sind. Die vermehrte Glykosylierung der Tau-Endstücke kann histochemisch in den neurofibrillären Tangles nachgewiesen werden (Stamelou et al., 2008).

Die „four-repeat“ Tau-Isoformen sind hyperphosphoryliert, was durch vermehrten oxidativen Stress auf Grund freier Radikale erklärbar ist. Freie Radikale wie Hydroxyl ($\text{OH}\cdot$), Superoxid ($\text{O}_2\cdot^-$), Nitritoxid ($\text{NO}\cdot$), und Peroxynitrit (ONOO^-) entreißen den benachbarten Molekülen Elektronen, um ihr eigenes Orbital zu vervollständigen und führen so zur Oxidation zellulärer Komponenten (Beal, 2000). Insbesondere die Lipidmembranperoxidation führt dazu, dass das Tau-Protein resistent gegenüber der Dephosphorylierung wird (Lewis et al., 2000). Vermehrtes Gewebs-Malondialdehyd und 4-Hydroxynonenal, Marker der Lipidperoxidation, konnten post mortem im subthalamischen Nucleus, im superioren frontalen Kortex und im Mittelhirn PSP-Kranker nachgewiesen werden (Albers et al., 2000; Odetti et al., 2000). Reaktiv vermehrte endogene Antioxidationsysteme wie die Glutathion-Peroxidase waren in post mortem PSP-

Gehirnen zu zwei Drittel mit 4-Hydroxynonal konjugiert, was deren Funktionstüchtigkeit in Frage stellt (Ayoama et. al., 2006).

Freie Radikale entstehen hauptsächlich in der Atmungskette der Mitochondrien (Youdim et al., 2005). Untersuchungen konnten Defekte im mitochondrialen Stoffwechsel in PSP-Nerven- und Muskelzellen eruieren (Martinelli et al., 2000). Besonders die Aktivität des α -Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplexes, dem geschwindigkeitslimitierenden Schritt im Citratsäure-Zyklus, ist im superioren frontalen Kortex deutlich reduziert (Albers et al., 2000). Mitochondriale Dysfunktion hat demnach zur Folge (Abb. 1 mit Nummerierung):

- (1) herabgesetzte ATP Spiegel,
- (2) Depolarisation und Aktivierung von NMDA-Rezeptoren durch physiologische Konzentrationen an Glutamat,
- (3) gestörter intrazellulärer Calciumhaushalt,
- (4) Induktion der Nitritoxidsynthase (NOS) (Komori et al., 1998), NO-Radikale verbinden sich mit OH-Radikalen zu Peroxynitrit (ONOO-),
- (5) Induktion der Gewebs-Transglutaminase, ein durch Calcium-Ionen aktiviertes Enzym, welches das Tau-Protein als Substrat hat und dieses zu unlöslichen, Protease-resistenten Komplexen quervernetzt (Zemaitaitis et al., 2000).

Die geschilderten Vorgänge führen zur vermehrten Tau-Ablagerung, Zunahme des Zellschadens und zur Einleitung der Apoptose.

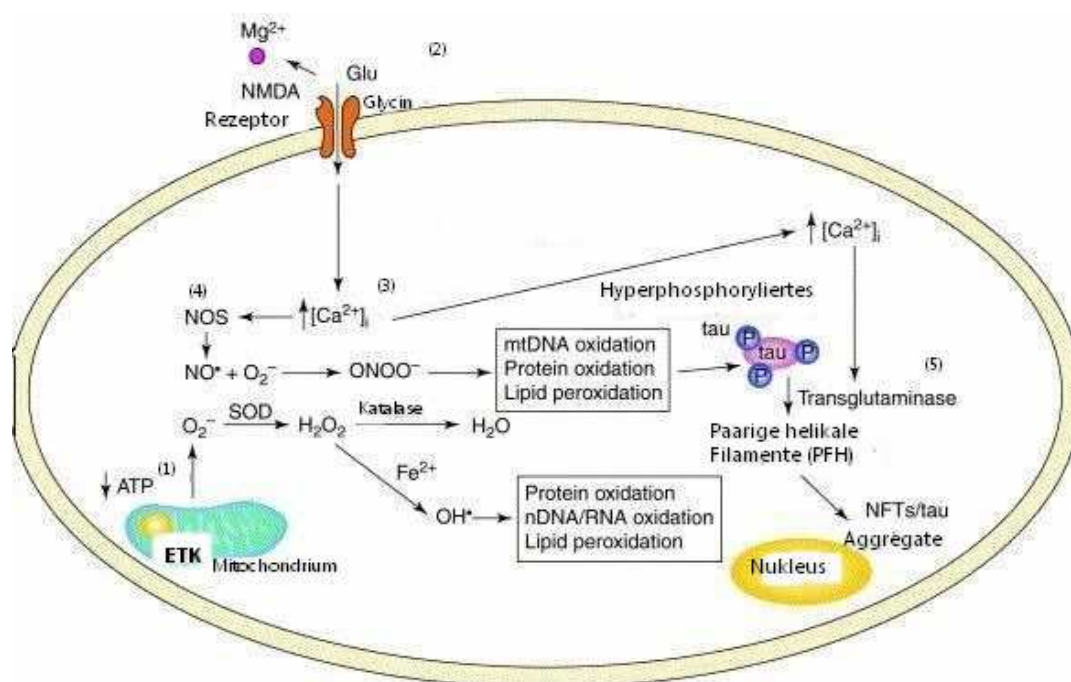


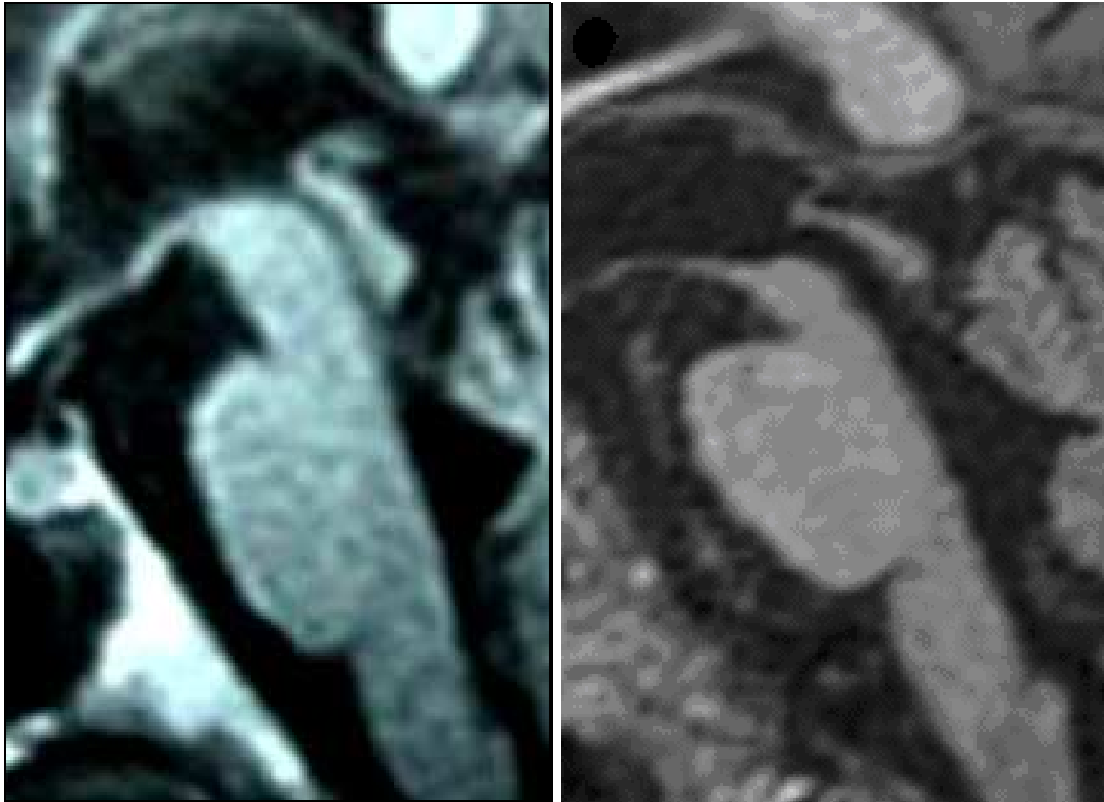
Abb. 1: Pathophysiologisches Modell der Tau-Ablagerungen bei der PSP, NFTs steht für: Nicht Fibrilläre Tangles, ETK steht für Elektronen-Transporter-Kette (modifiziert nach: Albers, Augood, 2001, mit Erlaubnis der Autoren).

1.3 Pathologische Anatomie der PSP-Erkrankung und deren bildmorphologische Darstellung

Die oben beschriebenen pathophysiologischen Prozesse führen zu beträchtlichem Verlust an Nervenzellen, sowohl kortikal als auch subkortikal. Besonders betroffen sind die Substantia nigra, der Globus pallidus, der subthalamische Nucleus, die superioren Colliculi, die praetectalen Regionen, das periaqueduktale Grau und das gesamte Tegmentum (Rajput, Rajput, 2001). Auf Grund der in diesen Hirnarealen gelegenen Kernzentren kommt es zu Funktionseinschränkungen der dopaminergen, gabaergen, acetylcholinergen und noradrenergen Neurotransmissionssysteme (Rajput, Rajput, 2001).

Paviour und Kollegen untersuchten 17 PSP-Patienten mit longitudinalen MRT-Serien und setzten die Ergebnisse in Verhältnis zur klinisch erfassten Krankheitsprogression (Paviour et al., 2006). Es wurde die Atrophie des gesamten Gehirns in Relation zu regionalen Hirnatrophieraten gesetzt. Untersucht wurden der Hirnstamm, das Cerebellum, sowie frontal und posterior tiefergelegene Hirnregionen. Der Wert der gesamten Hirnatrophie war bei den PSP-Patienten verdreifacht und die Atrophierate des Mittelhirns war im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe sogar auf das Siebenfache erhöht. Motorische Defizite gingen mit einer Mittelhirnatrophie einher. Verhaltensstörungen und Impulskontrollstörungen gingen mit einem erhöhten Anteil einer Frontalhirnatrophie einher (Paviour et al., 2006).

Eine Arbeitsgruppe aus Tokio berechnete bei 21 PSP-Patienten ein durchschnittliches Mittelhirnvolumen von 56 mm² im Vergleich zu 117,7 mm² bei der gesunden Kontrollgruppe (Oba et al., 2005). Zudem konnte gezeigt werden, dass das Volumenverhältnis von Mittelhirn zu Stammhirn bei der PSP-Gruppe wesentlich kleiner als bei der Parkinson- und Multisystematrophiegruppe war. Dies kann als diagnostischer Hinweis dienen. Demnach wurde das „Pinguin-Silhouette Zeichen“ von dieser Arbeitsgruppe als radiologisch-diagnostisches Merkmal eingebracht (Oba et al., 2005). Dabei gleicht das veränderte Volumenverhältnis von Mittelhirn zu Stammhirn auf MRT-Bildern bei sagittaler Schnittführung der Silhouette eines Pinguins (Abb. 2b). In Abb. 2a ist zum Vergleich bei gleicher Schnittführung und auf selber Höhe dieses Zeichen bei einem gesunden Probanden nicht zu erkennen.

**Abb. 2a:****Abb. 2b:**

Median-sagittaler MRT-Schnitt auf Höhe des Mesencephalons und Pons bei einem Gesunden (Abb. 2a) sowie median-sagittaler MRT-Schnitt auf Höhe des Mesencephalons und Pons mit deutlicher Atrophie des Tegmentums bei einem PSP-Patienten. Das Verhältnis von Mesencephalon zu Pons ist bei PSP-Kranken klein. Die Form des Tegmentums („Kopf des Vogels“) und des Pons („Körper des Vogels“) gleichen deshalb einem lateral stehenden Pinguin (Abb. 2b). (entnommen aus: Oba et al., 2005, mit Erlaubnis der Autoren).

Die recht selektive Atrophie des Tegmentums bei gut erhaltenem Tektum und cerebralen Pedunkeln lässt in der axialen Schnittführung das „Mickey Mouse“ Zeichen erkennen (Abb. 3). Dabei ergibt das atrophiierte Tegmentum zusammen mit dem gut erhaltenen Tektum das Erscheinungsbild einer Mickey Mouse. Des Weiteren konnte auf median sagittalen Schnittbildern eine Erweiterung des Aquaeductus mesencephali nachgewiesen werden (Aiba et al., 1997).

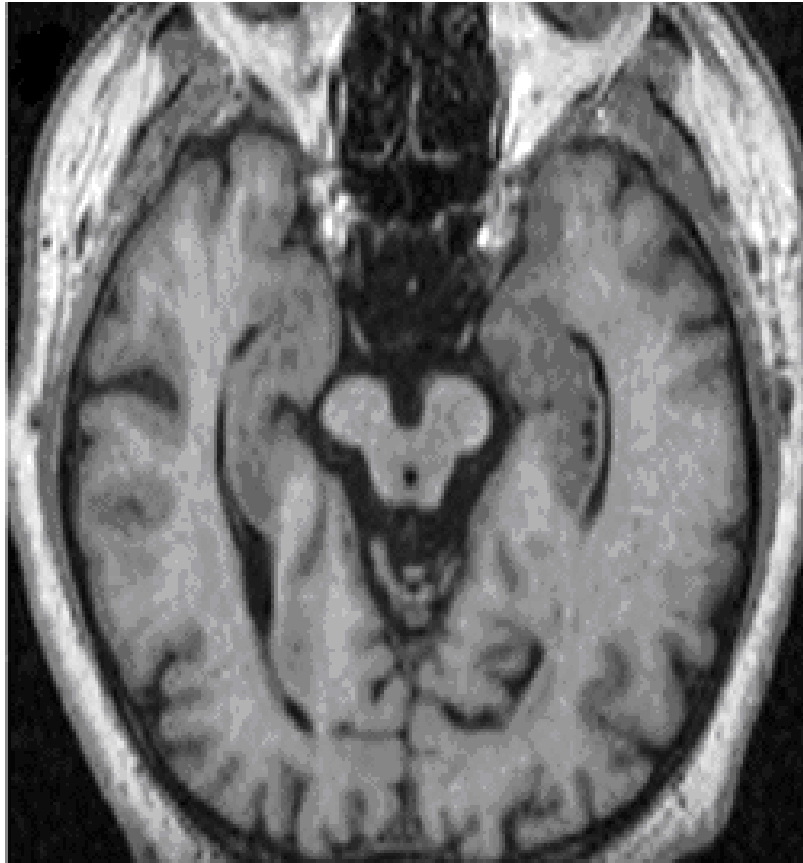


Abb. 3: Axialer Schnitt auf Höhe des Mesencephalons mit ausgeprägter Atrophie des Tegmentums und gut erhaltenem Tektum. Die Form dieser Strukturen gleicht dem Kopf der Komikfigur Mickey Mouse und wird deshalb auch Mickey Mouse Sign genannt. Dies ist typisch für die PSP-Erkrankung (entnommen aus: Schott, 2007, mit Erlaubnis des Autors).

1.4 Grundlagen der menschlichen Lokomotion, deren funktionelle Darstellung und ein Erklärungsmodell der zentralen Abläufe

1.4.1 Grundlagen der menschlichen Lokomotion

Der aufrechte Gang des Menschen ist eine komplexe sensomotorische Aufgabe, die durch die dynamische Interaktion von auf spinaler Ebene generierter Bewegungsmuster und hierarchisch organisierter supraspinaler Lokomotionszentren im Hirnstamm, Cerebellum und Kortex, zustande kommt. Man geht davon aus, dass das supraspinale Netzwerk die Lokomotion moduliert (z. B. Ganginitiierung und Termination, Geschwindigkeit, Richtung und räumliche Orientierung) sowie Gleichgewicht und Gang durch die Integration von Sinneswahrnehmungen kontrolliert (Rossignol et al., 2006). Das Wissen über das hierarchische Netzwerk supraspinaler Lokomotionszentren stammt aus der experimentellen Grundlagenforschung, die hauptsächlich an der Katze durchgeführt wurde (Mori et al., 2001; Shik und Orlovsky, 1976).

Beim Menschen beinhaltet die supraspinale Lokomotionskontrolle die frontalen und parahippocampalen Gyri und sendet Signale via Basalganglien zu den Ganginitiationszentren im dorsalen Hirnstamm. Im tegmentalen Mittelhirn bilden die pedunkulopontinen und cuneiformen Nuclei die mesencephale Lokomotionsregion (MLR) (Jahn et al., 2008b).

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass durch elektrische Stimulation des MLR Bewegung initiiert und der Kraftgrad während der Schrittfolge auferlegt werden (Drew et al., 2004).

Die mesencephale Lokomotionsregion projiziert zur pontinen retikulären Formation, die mit dem Rückenmark in Verbindung steht. Die MLR erhält eingehende Signale vom Kleinhirnwurm und vom paravermalen Kortex über den fastigialen Nucleus und die cerebellare Lokomotionsregion. Der Kleinhirnwurm integriert propriozeptive, exterozeptive, visuelle und vestibuläre Afferenzen. Die cerebellare Lokomotionsregion (CLR) steuert die Geschwindigkeit der Lokomotion (Jahn et al., 2008b).

Zusammenfassend beinhaltet das supraspinale Lokomotionsnetzwerk also die kortikale Lokomotionsregion, die Signale via Basalganglien an die Ganginitiationszentren im dorsalen Hirnstamm sendet. MLR und CLR modulieren den Kraftgrad und die Geschwindigkeit der Bewegung und integrieren Signale der Sinnesorgane.

Treten Läsionen im Bereich dieses weitläufigen Netzwerkes auf, wie das bei der PSP der Fall ist, so kommt es zu Störungen der Ganginitiation, der Aufrechterhaltung des Ganges sowie der Modulation von Haltung und Gangbild.

1.4.2 Funktionelle Bildgebung menschlicher Lokomotion mit fMRT und fPET

In einer Studie mit funktioneller Kernspintomographie konnte im MRT ein spezifisches Aktivitätsmuster durch „Blood Oxygen Level Dependent (BOLD)“-Unterschiede bei gesunden Probanden nachgewiesen werden, die sich vorstellten, zu liegen, zu laufen, zu gehen oder zu stehen (Jahn et al., 2008b). „BOLD“ steht hier für die vom Sauerstoffsättigungszustand des Hämoglobins (Hb) abhängigen Messwerte. Je mehr desoxygeniertes Hb vorhanden ist, desto stärker interferiert das Magnetfeld des desoxygenierten Hbs mit dem des MRT-Scanners und die Spin-Spin-Relaxation wird verändert (Thulborn et al., 1982). Bei Hirnaktivität, wie das bei der Imagination ebenfalls der Fall ist, steigen der zerebrale Blutfluss und das zerebrale Blutvolumen überproportional an. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der Konzentration des desoxygenierten Hbs. Dies kann bildmorphologisch dargestellt werden.

Bei allen imaginierten Bewegungsabläufen wurden Aktivierungen im frontalen, inferioren Gyrus und in der anterioren Insula dargestellt (Jahn et al., 2008b). Diese beiden Areale sind an der Vorstellungsgenerierung und der Aufgabenkontrolle von Bewegungsabläufen beteiligt (Binkowski et al., 2000).

Stellten sich die Patienten bewusst vor zu stehen, kam es zusätzlich zur Aktivierung der frontalen Gyri, des Praecuneus, des Thalamus und der cerebellären Hemisphären (Abb. 4).

Bei der Vorstellung zu gehen, kam es zusätzlich zur Aktivierung im Bereich der frontalen und parahippocampalen Gyri, des medianen Cerebellums und der pontinen Formatio reticularis (Abb. 4).

Die Vorstellung zu laufen, war hauptsächlich mit einer zusätzlichen Aktivierung des Kleinhirnwurms und der angrenzenden Hemisphäre assoziiert, die bis zum Mesencephalon reichte (Jahn et al., 2008b) (Abb. 4).

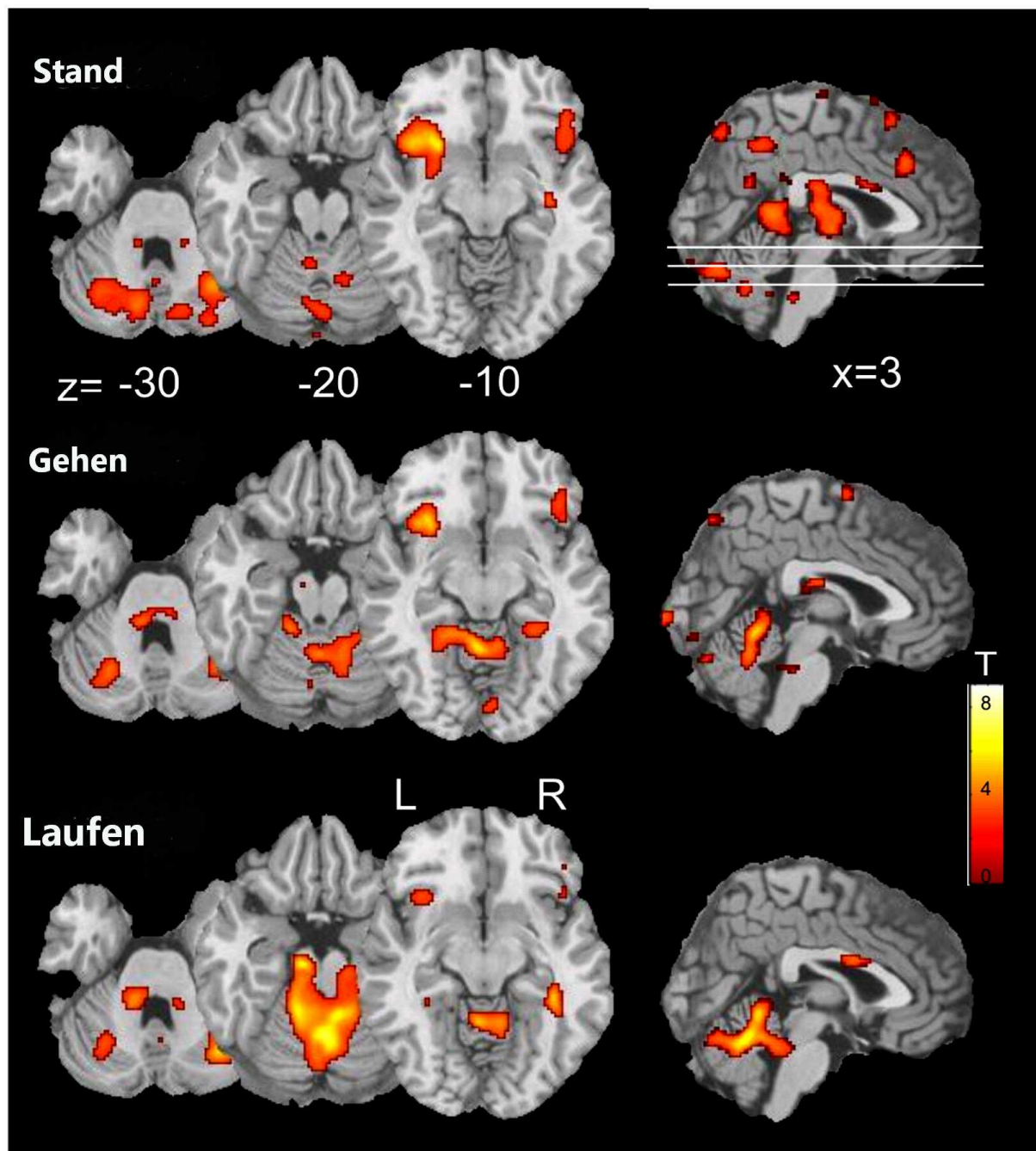


Abb. 4: Aktivitätsmuster durch BOLD-Unterschiede in der funktionellen Kernspintomographie bei den Anweisungen: Stand, Gehen und Laufen mit jeweils drei ($x=3$) axialen Schnittbildern und einem sagittalen Schnittbild pro Anweisung. $z = -30, -20, -10$ steht für die Koordinaten gemäß der Vorlage des Montreal Neurological Institutes (MNI) (moduliert nach: Jahn, K. et al., 2008b, mit Erlaubnis der Autoren).

In einer anderen Studie mit funktioneller PET wurde 16 gesunden Probanden nach zehnminütigem Auf- und Abgehens in einem Gang ein radioaktiv markierter Tracer während des Gehens injiziert, woraufhin die Probanden das Gehen noch zehn Minuten fortsetzten. 30 Minuten nach Tracer-Injektion wurde eine Bildgebung in einem PET-Scanner durchgeführt (Abb. 5) (La Fougère, Zwergal, 2010).

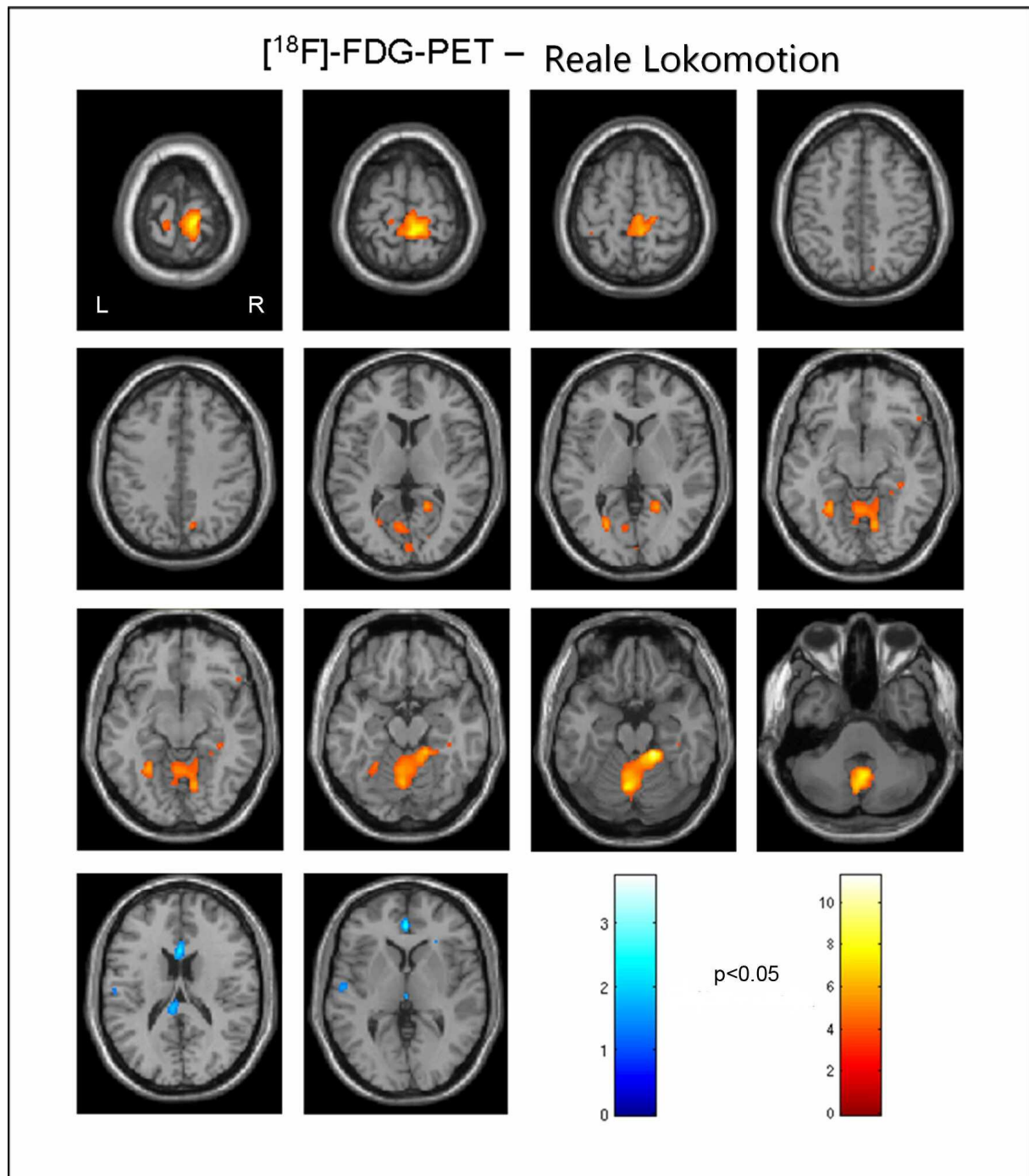


Abb. 5: ¹⁸F FDG-PET Aktivierungen und Deaktivierungen während des Gehens (verglichen zum Liegen, $p < 0.05$). Gezeigt sind transversale Schnitte, $z = 75$ bis -35). Während des Gehens zeigen sich Aktivierungen (in Rot dargestellt) in präzentralen und postzentralen, parahippocampalen, fusiformen und lingualen Gyri, Praecuneus/Cuneus und medianem Cerebellum mit Ausbreitung zum im Hirnstamm gelegenen pontomesencephalen Tegmentum. Deaktivierungen (in Blau dargestellt) zeigen sich im anterioren Cortex cingulus und in multisensoriellen vestibulär-kortikalen Arealen (inferiorer Parietallappen, superiorer temporaler Gyrus, links>rechts) (nach: La Fougère, Zwergal et al., 2010, mit Erlaubnis der Autoren).

1.4.3 Erklärungsmodell der zentralen Abläufe bei der Lokomotion

Durch einen Vergleich der Ergebnisse der funktionellen MRT-Untersuchung, bei der die Probanden die Bewegungsabläufe imaginierten, mit der funktionellen PET-Untersuchung, bei der die gemessenen Bewegungsabläufe real durchgeführt wurden, schlägt eine Münchner Arbeitsgruppe um Dr. La Fougère und Dr. Zwergal folgendes Schema zur Generierung von Bewegungsabläufen vor (Abb. 6).

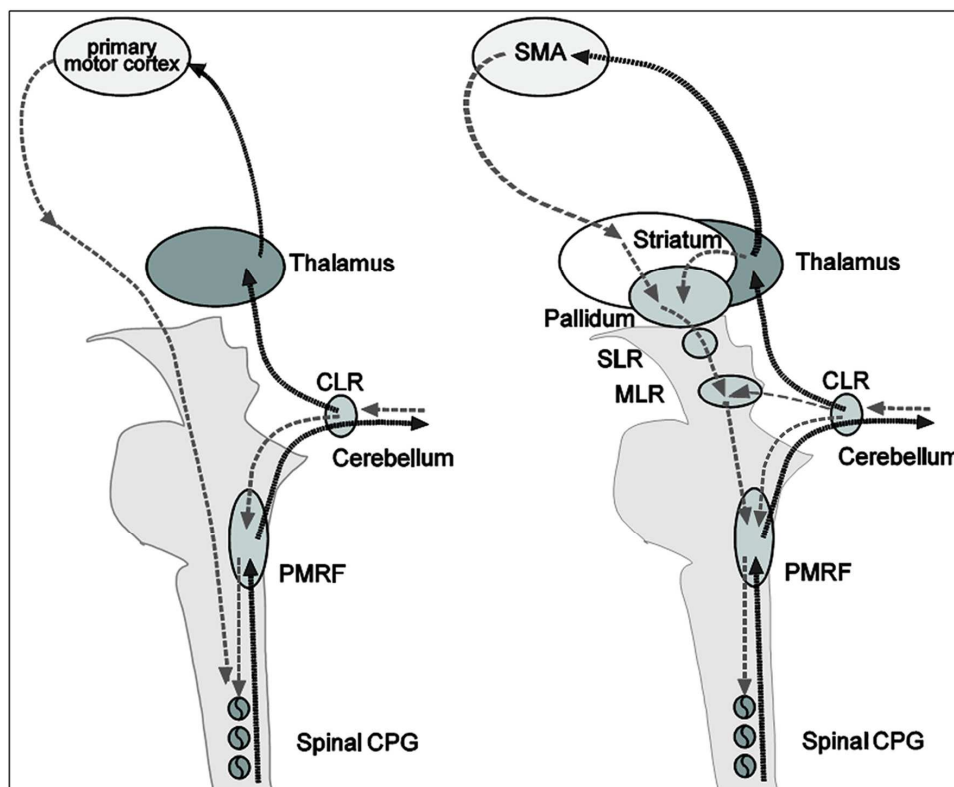


Abb. 6: Das „exekutive“ und „planerische“ Netzwerk der Lokomotion

Bei einer stetig ausgeführten, nicht modulierten Lokomotion (linke Seite) erreichen Signale vom primären Motorkortex (primary motor cortex) direkt die auf spinaler Ebene generierten Bewegungsmuster, wobei die Basalganglien und die Lokomotionszentren des Hirnstamms umgangen werden. Eine Rückkopplungsschleife verläuft vom Rückenmark über das Cerebellum und via Thalamus zum Cortex.

Um Lokomotion zu planen oder zu modulieren (rechte Seite) entstehen Signale in praefrontal, supplementär-motorischen Arealen (SMA). Diese Signale durchlaufen die Basalganglien durch Disinhibition der subthalamischen Lokomotionsregion (SLR) und der mesencephalen Lokomotionsregion (MLR), wo sie mit cerebellären Signalen aus der cerebellären Lokomotionsregion (CLR) zusammentreffen. Die MLR stellt funktionell einen Kreuzungspunkt motorischer Informationen der Basalganglien und des Cerebellums dar. Absteigende Bahnen verlaufen von hier in Richtung medullärer-pontiner Formatio reticularis (PMRF) und zum Rückenmark. Das CLR projiziert via Thalamus auch zurück zum Kortex. Kortikale Signale werden außerdem über eine thalamo-kortikale-basalganglinäre Schleife moduliert (nach: La Fougère, Zwergal et al., 2010).

1.5 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single photon emission tomography (Spect) bei PSP-Patienten

Die funktionelle Bildgebung der Blutzirkulation sowie des Sauerstoff und Glucose-Stoffwechsels konnte einen Frontallappenhypometabolismus bei PSP-Patienten nachweisen (Brooks, 1993). An Hand von Untersuchungen des nigrostriatalen-dopaminergen Systems mit Kokainanaloga und funktioneller Bildgebung (PET, SPECT) konnte eine praesynaptische Degeneration dargestellt werden. Dieser Befund ist jedoch nicht spezifisch und kann die PSP nicht von anderen Parkinson-Plus Syndromen unterscheiden (Brooks, 1993).

Carbon-11-konfiguriertes Flumazenil wurde eingesetzt, um Benzodiazepin-Rezeptoren darzustellen. Es konnte eine leichte Verminderung der Bindungskapazität im anterioren Gyrus cinguli bei PSP-Hirnen nachgewiesen werden (Foster, 2000).

Analoga von Vesamicol, einem Inhibitor des acetylcholinergen vesikulären Transporters, zeigten im PET den Verlust striatal-cholinerger Neurone (Suzuki et al., 2002). Die Darstellung der Aetylcholinesterase-Aktivität mit Carbon-11-konfiguriertem N-Methyl-4-Piperidyl-Acetat deckte im PET einen Verlust cholinerger Innervation im Thalamus, verglichen zur Parkinson Erkrankung, auf (Shinotoh et al., 1999).

1.6 Die Posturographie als klinischer Parameter bei Gangstörungen

Die Posturographie ist eine einfache und doch elegante Methode Schwank- und Stabilitätsparameter bei verschiedenen Bewegungsstörungen nachzuweisen. Die verschiedenen Arten der Instabilität können anhand ihrer spezifischen Muster betroffenen Läsionen zugeordnet werden (Abb. 7). Diese objektive Messmethode ist als Parameter im Rahmen von Verlaufskontrollen und als Kontrolle neuer therapeutischer Ansätze sehr wertvoll (Diener, Dichgans, 1988).

Schon 1980 konnten Hufschmidt und Kollegen zeigen, dass Patienten mit Kleinhirnerkrankungen (vorwiegend des Vorderlappens) bis zu 10 mal höhere Werte für Schwank- und Stabilitätsparameter aufwiesen (Hufschmidt et al., 1980). Untersuchungen an Patienten mit Morbus Parkinson zeigen, dass diese sogar eher geringere Körperschwankungen aufweisen als ein im Alter vergleichbares Normkollektiv (Diener, Dichgans, 1988) (Abb. 7).

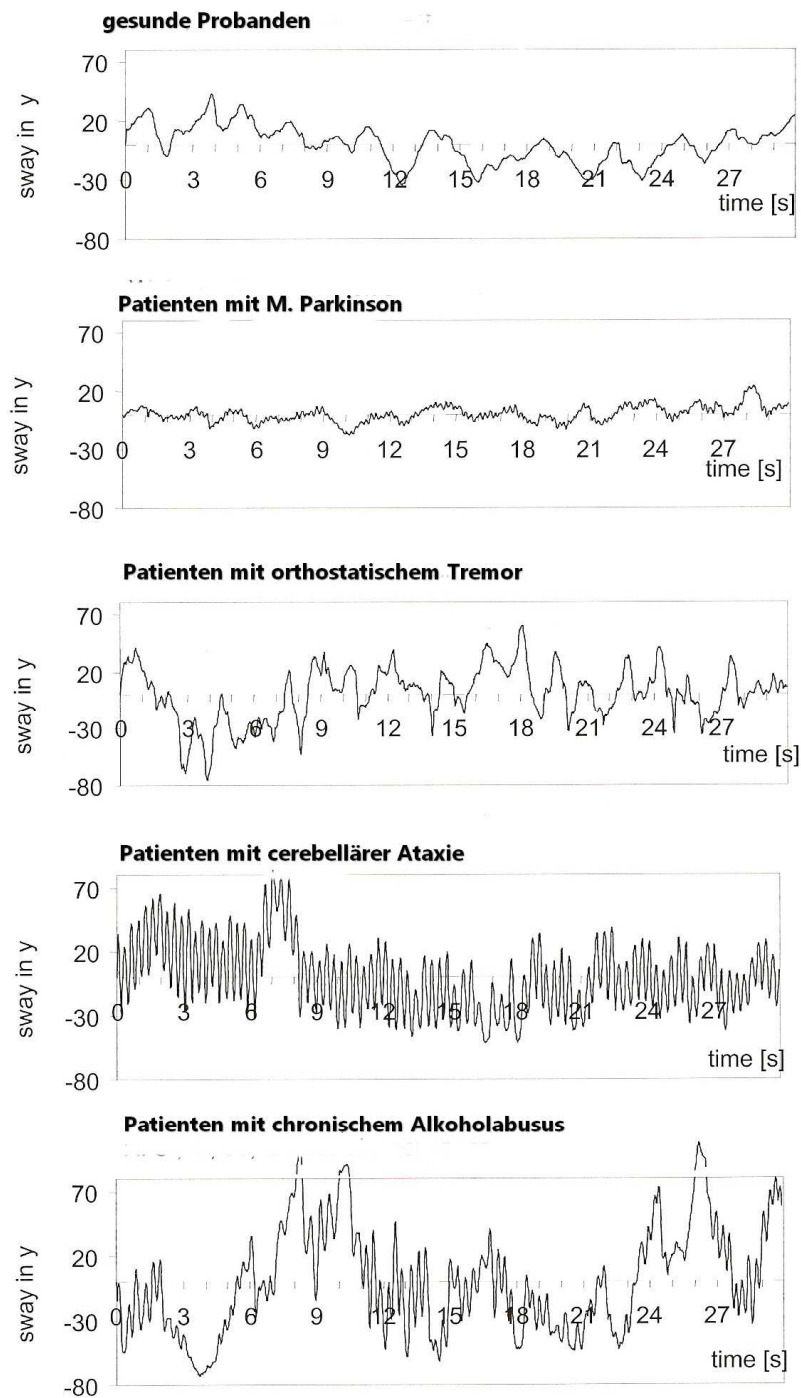


Abb. 7: Die Kurven zeigen die Schwankparameter (Sway) bei (von oben nach unten):
 Gesunden Probanden, Patienten mit Morbus Parkinson, Patienten mit Orthostatischem Tremor, Patienten mit
 Cerebellärer Ataxie, Patienten mit chronischem Alkoholabusus
 (modifiziert nach: Krafczyk, Arbeitsgruppe: Gleichgewichts- und Stabilitätsprüfung mit Posturographie, Ludwig
 Maximilians Universität München (LMU), München, mit Erlaubnis des Autors).

1.7 Klinik und Lebensqualität der Patienten mit PSP

Die posturale Instabilität in Verbindung mit Stürzen zählt zu den häufigsten Erstsymptomen. Auch eine Dysarthrie und Dysphagie auf Grund der pseudobulbären Paralyse treten früh im Krankheitsverlauf auf ebenso wie Frontalhirnsymptome (Burn, Lees, 2002).

Eine Diplopie, verschwommener Visus, brennende Augen, und Lichtsensibilität sind Symptome des visuellen Systems, die früh im Krankheitsverlauf auftreten (Litvan et al., 1996). Verlangsamte oder hypometrische Sakkaden können der supranukleären Einschränkung des vertikalen Blicks vorausgehen (Vidailhet et al., 1994). Die supranukleäre vertikale Blickparese kann von horizontalen Blickstörungen gefolgt werden. Die supranukleäre Blicklähmung kann gelegentlich auch ganz fehlen. Falls vorhanden, betrifft sie im Gegensatz zu den meisten anderen neurologischen Erkrankungen, die eine supranukleäre Lähmung verursachen, zunächst die vertikale und später erst die horizontale Blickparese (Daniel et al., 1995). Eine Verlangsamung der Lidöffnung oder des Lidschlusses sind späte Zeichen der Erkrankung (Troost, Daroff, 1977). Im Bereich der Motorik ist die axiale Rigidität früher betroffen als die der Extremitäten. Bei der axialen Muskulatur ist die Nackenmuskulatur früher und schwerer betroffen als die Rumpfmuskulatur (Tanigawa et al., 1998). Die Dysarthrie ist ein frühes Symptom mit spastischen, hypokinetischen und ataktischen Anteilen. Pyramidenbahnzeichen entwickeln sich bei einem Drittel der Patienten (Kluin et al., 1993). Zu den Frontalhirnsymptomen zählen Störungen des formalen Denkens, Perseveration, Schwierigkeiten des planerischen Handelns und Verhaltensstörungen wie Apathie, Disinhibition, Depression und Angststörung. Diese Symptome stehen bei Diagnosestellung meist nicht im Vordergrund, kommen im Laufe der Erkrankung jedoch häufig zur Ausprägung (Litvan et al., 1997). Im Laufe der Erkrankung sind 20 bis 40 % der Patienten von einer Depression betroffen (Aarsland, Litvan et al., 2003).

Klinisch erscheint der typische PSP-Patient mit fixiertem „Mona Lisa“-Blick auf Grund der sehr niedrigen Lidschlagfrequenz (Burn, Lees, 2002). Der Kopf ist überstreckt und die Aussprache undeutlich und verwaschen. (Burn, Lees, 2002). PSP-Patienten benötigen auf Grund der langsameren kognitiven Verarbeitung (Bradyphrenie) mehr Zeit, um auf eine Frage zu antworten.

Die Symptome und klinischen Zeichen schreiten langsam voran und die meisten Patienten sind im Endstadium der Erkrankung an den Rollstuhl gebunden und benötigen eine Sondenernährung.

Das finale Stadium der PSP-Erkrankung zeichnet sich durch eine ausgeprägte Dysarthrie und Dysphagie aus (Morris, Wood, 1999). Die Dysphagie ist oft die Ursache für die häufig letalen Aspirationspneumonien (Papapetropoulos, 2005).

Die „Progressive Supranuclear Rating Scale“ (PSPRS) stellt einen allgemein anerkannten Bewertungsbogen und eine gute Erfassung des Krankheitsstadiums dar, die 6 Krankheitskategorien mit insgesamt 28 Untergruppen systematisch abfragt, und maximal 100 erreichbare Punkte vergibt (Golbe, 2007).

Die Lebensqualität wird durch die früh auftretende Gangstörung, die mit häufigen posturalen Stürzen und Verletzungen assoziiert ist, und die im Verlauf zunehmende Sprech- und Schluckstörung deutlich eingeschränkt. Das gleiche gilt für den im fortgeschrittenen Stadium hinzutretenden Blepharospasmus oder eine Apraxie der Lidöffnung sowie für das zunehmend eingeschränkte Blickfeld auf Grund der vertikalen und später auch der horizontalen Blicklähmung. Zur objektiven Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den letzten Jahren der von Schrag und Kollegen konzipierte „PSP-QoL“ Score evaluiert, der die Bereiche Mobilität, Selbstversorgung, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerz sowie Ängstlichkeit/Depression systematisch abfragt und bewertet (Schrag et al., 2006).

1.8 Behandlung

Bisherige medikamentöse Behandlungsansätze der PSP-Erkrankung basierten auf der Intervention verschiedener Neurotransmissionssysteme. Man nahm an, auf diese Weise die Konzentration von z. B. Acetylcholin, Serotonin, GABA und Dopamin im synaptischen Spalt zu beeinflussen.

Auf Grund der zugrunde liegenden pathophysiologischen Verhältnisse und den daraus resultierenden intrazellulären Veränderungen, sowie der diffusen Schädigung im ZNS, scheint dieser Ansatz bei der PSP nicht Ziel führend zu sein. Bisher durchgeführte pharmakologische Therapien für die PSP verliefen keineswegs befriedigend, da sie zu einer nur kurz anhaltenden, mäßigen, und nur symptomatischen Linderung der Gang- und Sprachstörung führten (Nieforth, Golbe, 1993; Burn, Warren, 2005). Die verschiedenen Behandlungsansätze sollen im Folgenden systematisch aufgeführt werden.

1.8.1 Bisherige dopaminerge Therapieversuche

Bisher erfolgte die Behandlung der PSP im Anfangsstadium ähnlich wie bei M. Parkinson. Bei einem Drittel der Patienten mit der Diagnose PSP zeigt Levodopa auch eine gewisse Wirksamkeit, so dass die Differentialdiagnose zum M. Parkinson zusätzlich erschwert sein kann. Allerdings ist die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie häufig deutlich begrenzt und ist selten länger als 6 – 12 Monate.

Auf die Behandlung mit L-Dopa und einen peripheren Decarboxylase-Inhibitor zeigten nur 4 von 12 PSP-Patienten eine leichte Verbesserung der rigid-akinetischen Symptomatik (Kompoliti et al., 1998). Birdi und Kollegen berichteten von 15 PSP-Patienten, die mit L-Dopa behandelt wurden. Interessanterweise sprachen die 7 Patienten mit einer supranukleären Ophthalmoplegie überhaupt nicht auf die Behandlung an, wohingegen 5 der 8 Patienten ohne Ophthalmoplegie Verbesserungen im Bereich der Motorik zeigten (Birdi et al., 2002).

Bei einer kontrollierten Studie mit Lisurid, einem relativ selektiven D2-Rezeptor-Agonisten bei 7 Patienten und täglicher Dosierung bis zu 5 mg, konnten keine signifikant positiven Ergebnisse im Bereich der Motorik nachgewiesen werden (Neophytides et. al., 1982).

1.8.2 Bisherige acetylcholinerge Therapieversuche

Ein sechswöchiger Behandlungsversuch mit Donepezil 10 mg, einem Acetylcholinesterase-Hemmstoff im Rahmen einer Placebo-kontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie zeigte eine deutliche Verschlechterung im Bereich der Motorik (Litvan et al., 2001).

Ein zehnwöchiger direkter Stimulationsversuch der postsynaptischen muscarinergen M1- und M2-Rezeptoren mit RS-86 wurde an 10 PSP-Patienten in einer doppelblinden, randomisierten Studie durchgeführt. Es kam zu keiner Verbesserung im Bereich der Motorik, der Kognition und der Augenbewegungen (Foster, 1989).

1.8.3 Weitere pharmakologische Behandlungsansätze

Der potente alpha-2-Rezeptor-Antagonist Efaroxan konnte die Motorik bei 14 PSP-Patienten nicht verbessern (Rascol et al., 1998).

Eine retrospektive Analyse der Anwendung mit Amitriptylin (50-200 mg) deutete eine Verbesserung des Gangbildes und der Dysphagie bei 9 Patienten an, zeigte jedoch deutliche

anticholinerge Nebenwirkungen wie z. B. trockene Augen, orthostatische Dysregulation, und Sedierung (Engel, 1996).

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie mit dem Gaba-Rezeptor-Agonisten Zolpidem kam es bei einer Dosierung von 5 mg zu einer Verbesserung der Motorik, die posturale Instabilität nahm jedoch zu (Daniele et al., 1999).

Eine doppelblinde, groß angelegte, randomisierte Placebo-kontrollierte Studie mit dem Glutamatmodulator Riluzol als potentiell krankheitsmodifizierendes Pharmakon mit 767 Patienten konnte weder einen Effekt auf das Langzeitüberleben noch auf die Krankheitsprogression zeigen (Bensimon et al., 2008).

1.8.4 Bisherige Therapieversuche mit Monoaminoxidase-B (MAO-B)-Inhibitoren

Über die Anwendung von Selegelin, einem Monoaminoxidase-B-Inhibitor, wurde innerhalb einer Anwendungsbeobachtung von einer kleinen Gruppe PSP-Patienten berichtet. Sie führte zu keiner signifikanten Besserung (Litvan, Chase, 1992). In einer retrospektiven Studie bei 87 Patienten mit PSP erzielte jedoch Selegelin das beste Nutzen/Risiko-Profil (Nieforth, Golbe, 1993).

Bei der Parkinson-Erkrankung, die in neuropathologischer und klinischer Hinsicht Ähnlichkeiten mit der PSP aufweist, konnte in der PRESTO (Parkinson's Rasagiline: Efficacy & Safety in the Treatment of "OFF") -Studie gezeigt werden, dass Rasagilin, sowohl als Monotherapie als auch in Verbindung mit Levodopa, einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf hat (Parkinson Study Group, 2005).

In der PRESTO- und LARGO (Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily) -Studie konnte belegt werden, dass Rasagilin als Zusatzmedikation zu Levodopa die Off-Zeit um 20 bis 25 % verringert (Siederowf, Stern, 2006).

In der TEMPO (Rasagiline Mesylate [TVP-1012] in Early Monotherapy for Parkinson's Disease Outpatients)- Studie konnte zudem gezeigt werden, dass ein früher Behandlungsbeginn mit Rasagilin zu positiven Effekten auf den Krankheitsverlauf führt, die nicht in gleicher Weise erzielt werden konnten, wenn die Vergleichsgruppe ein halbes Jahr später mit der Einnahme von Rasagilin begann (Parkinson Study Group, 2004).

Neben dem Hauptangriffspunkt im dopaminergen System konnte in der LARGO-Studie anhand des UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) nachgewiesen werden, dass Rasagilin auch zu einer signifikanten Verbesserung der posturalen Instabilität und der

Gangstörung führte, beides Symptome, von denen bekannt ist, dass sie einem rein dopaminergen Behandlungsansatz weniger zugänglich sind (Rascol et al., 2005).

1.8.5 Rasagilin als mögliches Medikament bei der PSP: neuroprotektive Eigenschaften von Rasagilin im Tierversuch und in vitro

Der Behandlungsansatz mit dem Wirkstoff Rasagilin beinhaltet neue Aspekte und Wirkmechanismen. Neben der Inhibition der MAO-B sind dies die potentiell neuroprotektiven Eigenschaften von Rasagilin und seines Aminoindanmetabolit.

Die MAO-B ist unter anderem für den Abbau des Dopamins zuständig. Folglich kommt es durch die Inhibition der MAO-B zu einer Anreicherung und längeren Wirkdauer dieses biogenen Amins. Die alleinige Gabe von Bromocriptin, einem Dopaminagonisten, ist bei der PSP therapeutisch jedoch wenig hilfreich (Williams et al., 1979). Die alleinige Anreicherung von Dopamin scheint bei der PSP also keinen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu haben (Kopoliti et al., 1998).

Deshalb sind weitere Mechanismen als Erklärungsansatz für die Wirkung der MAO-Inhibition in Betracht zu ziehen:

So verstoffwechselt die MAO-B neben verschiedenen biogenen Aminen auch 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP). MPTP wird durch die MAO-B zum potentiellen Neurotoxin 1-Methyl-4-phenylpyridinium (MPP^+) abgebaut. Dieses produziert Wasserstoffperoxid und andere freie Radikale, die mit der mitochondrialen Atmungskette interagieren und so zu neuronalem Zelltod führen. In cybriden Zelllinien, die die mitochondrialen Gene PSP-Kranker exprimierten, konnte eine deutlich reduzierte Aktivität von Komplex I gezeigt werden (Swerdlow et al., 2000). Ob die mitochondriale Dysfunktion in erster Linie toxischer oder genetischer Genese ist, ist bisher noch unklar (Burn, Lees, 2002). Durch Inhibition der MAO-B kann in jedem Fall die Entstehung von MPP^+ und dessen schädigender Einfluss auf die Atmungskette verhindert werden.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass bei einer doppelblinden, randomisierten Studie mit Coenzym Q(10) eine leichte Verbesserung der PSP-Rating-Scale und der Frontal Assessment Battery beschrieben wurde (Stamelou, M. et al, 2008). Coenzym Q(10) ist ein physiologischer Kofaktor von Komplex I der Atmungskette.

Dopaminerge und acetylcholinerge Systeme sind hauptverantwortlich an der zentralen Erstellung der menschlichen Lokomotion beteiligt. Neuroprotektive Eigenschaften von Rasagilin bei diesen Transmissionssystemen konnten schon in Tiermodellen nachgewiesen werden:

In einem Modell, das den Einfluss Rasagilins auf das acetylcholinerge System untersuchte, wurden Ratten postnatal anoxischen Verhältnissen ausgesetzt. Mit Rasagilin behandelte Tiere zeigten im Verlauf geringere Anzeichen eines Hyperaktivitätssyndroms, das mit postnataler Anoxie in Verbindung gebracht wird (Koutsillieri et al., 2001).

In einem Schlaganfallmodell, bei dem die Arteria cerebri media bei Ratten verschlossen wurde, führte die gleichzeitige Behandlung mit Rasagilin zu einem geringeren neurologischen Schaden und zu einem kleineren Infarktbereich als in der Placebogruppe (Speiser et al., 1999).

Zusammenfassend werden also zwei Mechanismen postuliert: die Verminderung der MPTP-Toxizität sowie eine potentielle Neuroprotektion durch den Aminoindananteil Rasagilins.

1.9 Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Analyse der pathologischen Lokomotion bei der progressiven supranukleären Blickparese. Die posturale Instabilität der Patienten als Teilaspekt eines pathologischen Gangbildes soll mit der Posturographie als apparativer und mit Sturzprotokollen als klinischer Methode erfasst werden. Mit Hilfe der funktionellen Positronen-Emissions-Tomographie (fPET) sollen die Orte der Gangkontrolle im Gehirn bildmorphologisch dargestellt werden.

Der Behandlungserfolg eines neuen pharmakologischen Ansatzes wird im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung dokumentiert und diesbezügliche Ergebnisse der Posturographie und klinisch erfasster Parameter aufgezeigt.

2. Methoden

2.1 Anwendungsbeobachtung von Rasagilin

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung erfolgte die Einnahme von 1 mg Rasagilin einmal täglich morgens. Vor Beginn der Behandlung wurde eine genaue Medikamentenanamnese durchgeführt. Eine Einschätzung des Krankheitsstadiums erfolgte mittels „Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale“ (PSPRS) (s. Anhang).

Die mit Rasagilin therapierten PSP-Patienten waren zum posturographischen Untersuchungszeitpunkt unterschiedlich lange mit Rasagilin therapiert. Ein festgelegter Studienplan mit Randomisierung und Verblindung war im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung nicht gegeben. Bei regelmäßiger Vorstellung der Patienten in unserer Ambulanz sahen wir diese in einem Zeitabstand von 2-3 Monaten.

Insgesamt nahmen 20 PSP-Patienten an den Messungen freiwillig teil. Nach klinischer Diagnosestellung wurde die Krankheitsprogression an Hand der PSPRS ermittelt. 10 Patienten erhielten das Medikament Rasagilin. Bei vorbestehenden Kontraindikationen oder Interaktionen mit anderen Medikamenten erhielten die übrigen Patienten nicht das Medikament Rasagilin. Die Patienten wurden über Sinn und Zweck der Untersuchung aufgeklärt. Der genaue Ablauf wurde erläutert und eine Einverständniserklärung für den off-label-use eingeholt.

2.1.1 Rasagilin - Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die klinische Wirkdauer von Rasagilin ist auf Grund der irreversiblen Blockade der Monoaminoxidase-B (MAO-B) von der Biosyntheserate des Enzyms im Körper abhängig. Mittels Positronen-Emissions-Tomographie wurde die Halbwertszeit für die Regeneration der MAO-B im menschlichen Gehirn auf ungefähr 40 Tage bestimmt (Siederowf, Stern, 2006). Rasagilin wird in der Leber über das Cytochrom P (CYP)- 450 Enzym 1A2 zu R-Aminoindan metabolisiert (Chen, 2005).

R-Aminoindan hat eine ähnliche pharmakologische Aktivität wie Rasagilin selbst. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Nieren. Im Urin finden sich fast nur Metaboliten (Siddiqui, Plosker, 2005). Rasagilin (N-propargyl-1-(R)-aminoindan) ist also ein irreversibler Monoaminoxidase-B-Inhibitor (MAO-B-Inhibitor) mit einem Propargylaminanteil.

Die Monoaminoxidase (MAO) ist ein mitochondriales Flavoprotein, das für die oxidative Desaminierung zahlreicher biogener Amine zuständig ist. Die Monoaminoxidase-B oxidiert hauptsächlich Phenylethylamine, Benzylamine und Tyramine (Anichtchik et al., 2006).

In Tiermodellen und in vitro ist Rasagilin bis zu 15fach stärker wirksam als das Vorgängermedikament Selegilin (Bar Am et al., 2004).

Der Propargylaminanteil (PGA) wird für die neuroprotektive und antiapoptotische Wirkung verantwortlich gemacht (Mandel et al., 2005). PGA wirkt durch Induktion verschiedener intrazellulärer Signaltransduktionskaskaden wie die Proteinkinase C (PKC) oder die mitogen aktivierte Proteinkinase (MAPK)- Kaskade. Über die PKC induziert Rasagilin die Bildung antiapoptotischer Moleküle wie Bcl-2 und Bcl-xL und drosselt die Bildung proapoptotischer Moleküle wie Bax and Bad. Antioxidationsysteme wie die Superoxiddismutase (SOD) und die Katalase werden vermehrt exprimiert (Mandel et al., 2005).

Die neuroprotektive Wirkung von Rasagilin konnte in vitro festgestellt werden, indem eine dafür ausgewählte Zellreihe (PC-12 und SH-SY5Y Neuroblastomzellen) mehreren neurotoxischen Substanzen und Milieubedingungen ausgesetzt wurde. Dazu gehören der Nitritoxiddonor SIN 1, Glutamat, 6-Hydroxydopamin (6-OHDH), 1-Methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTp), β -Amyloid, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline und der Entzug von Serum und Wachstumsfaktoren (Mandel et al., 2005).

Unter diesen Bedingungen generierte freie Radikale bewirken den Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials, die Öffnung der mitochondrialen Permeabilitäts-Transitions (PT)-Pore und das Aufschwellen des Mitochondriums (Tatton et al., 2003).

Rasagilin unterdrückt die Freisetzung des Cytochrom-c-Komplexes und folglich die Aktivierung der Caspase 3 (Maruyama et al., 2000). Die Translokation der Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase in den Zellkern wird herabgesetzt. Dadurch kommt es nicht zur Einleitung der Apoptose mit DNA-Fragmentierung und Zelltod (Mandel et al., 2005) (Abb. 8).

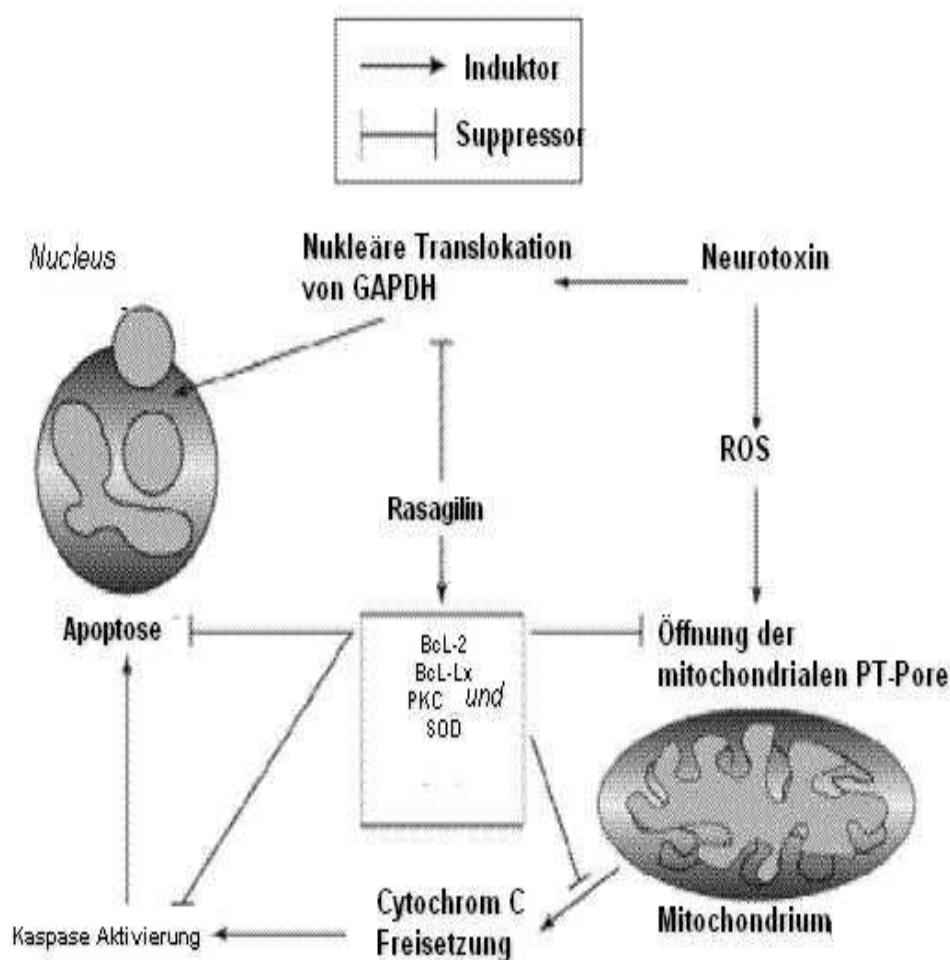


Abb. 8: Neuroprotektive und antiapoptotische Mechanismen von Rasagilin

GAPDH = Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase, MPTP = mitochondriale Permeabilitäts-Transitions-Pore, PKC = Protein Kinase C, SOD = Superoxiddismutase, ROS = Reaktive Oxygen Spezies.

Der Propargylanteil Rasagilins induziert Bcl-2 und die PKC. Rasagilin inhibiert das Öffnen der MPTP und vermindert proapoptotische Mechanismen wie den Kollaps des mitochondrialen Membranpotentials, die Freisetzung von Cytochrom c und die Kaspase 3-Aktivierung. Rasagilin drosselt auch die Translokation der proapoptotischen GAPDH in den Zellkern (moduliert nach: Mandel, S. et al., 2005).

2.1.2 Sturzprotokolle

Den Patienten und ihren Angehörigen werden in unserer Ambulanz regelmäßig „Sturzprotokolle“ für den Zeitraum von einem Jahr mitgegeben oder zugeschickt. Mit deren Hilfe sollten die Stürze dokumentiert werden. Ein Sturz oder Fallereignis wurde durch einen Strich hinter dem entsprechenden Kürzel, das für ein Ereignis steht, markiert (Abb. 9). Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung wurden nur die Ereignisse „Fallen“ und „Stürzen“

gewertet. „Fallen“ wurde definiert als „unbeabsichtigt am Boden sein, ohne Verletzung“. „Stürzen“ wurde definiert als „unbeabsichtigt am Boden sein, mit Verletzung“.

Tagebuch für Juni 2007 von:						
Bitte kreuzen Sie für jeden Tag mindestens einen Buchstaben/ eine Abkürzung an						
Datum	Wochentag:		<u>Nichts</u>	<u>Stolpern</u>	<u>Fallen</u>	<u>Stürzen</u>
1.	Freitag		N	St	F	S
2.	Samstag		N	St	F	S
3.	Sonntag		N	St	F	S
4.	Montag		N	St	F	S
5.	Dienstag		N	St	F	S
6.	Mittwoch		N	St	F	S
7.	Donnerstag		N	St	F	S
8.	Freitag		N	St	F	S
9.	Samstag		N	St	F	S
10.	Sonntag		N	St	F	S
11.	Montag		N	St	F	S
12.	Dienstag		N	St	F	S
13.	Mittwoch		N	St	F	S
14.	Donnerstag		N	St	F	S
15.	Freitag		N	St	F	S
16.	Samstag		N	St	F	S
17.	Sonntag		N	St	F	S
18.	Montag		N	St	F	S
19.	Dienstag		N	St	F	S
20.	Mittwoch		N	St	F	S
21.	Donnerstag		N	St	F	S
22.	Freitag		N	St	F	S
23.	Samstag		N	St	F	S
24.	Sonntag		N	St	F	S
25.	Montag		N	St	F	S
26.	Dienstag		N	St	F	S
27.	Mittwoch		N	St	F	S
28.	Donnerstag		N	St	F	S
29.	Freitag		N	St	F	S
30.	Samstag		N	St	F	S
<u>Legende:</u>	Stolpern (St)= Straucheln, Schwanken, ohne zu Boden zu gehen					
	Fallen (F)= unbeabsichtigt am Boden sein, ohne Verletzungen					
	Stürzen (S) = unbeabsichtigt am Boden sein, mit Verletzung					
	<u>Bitte bringen Sie das Blatt beim nächsten Arzttermin wieder mit</u>					
	<u>Vielen Dank für Ihre Mitarbeit</u>					

Abb. 9: Beispiel eines Sturzprotokolls für den Monat Juni 2007.

2.1.3 Posturographie: Funktionsweise und Untersuchungsparameter

Um die Stabilität des aufrechten Standes und die Standunruhe quantifizieren zu können, wurden mit Hilfe einer Posturographieplattform die vorwärts, rückwärts und die seitlichen Körperschwankungen gemessen. Die Körperschwankung lässt sich als eine Abweichung vom

Schwerpunkt darstellen, die durch die anhaltende Instabilität einer auf der Plattform stehenden Person zu Stande kommt (Hufschmidt, Dichgans et al., 1980).

Die untersuchten Personen standen auf einer frei erwerblichen, das Kraftmoment messenden Plattform (Kistler Ch-8408 Winterthur Type 9861 A). Die viereckige Messplattform ist an jeder Ecke mit einem piezoelektrischen Kraftumwandler ausgestattet, der ortsbezogen die orthogonalen Kräfte (lateral (f_x), anterior-posterior (f_y), und vertikal (f_z)) misst (Abb. 10). Indem man die Ausgangssignale dieser vier Kraftumwandler verstärkt, können die drei Bewegungskomponenten der untersuchten Personen auf der Plattform sowie die resultierenden Kraftkomponenten (F_x , F_y , F_z) der lateralen (x)-, antero-posterioren (y)- und vertikalen (z)-Achse ermittelt werden. M_x und M_y stellen die Momentenvektoren dar (Abb. 10) (Mauritz et al., 1979; Hufschmidt, Dichgans et al., 1980).

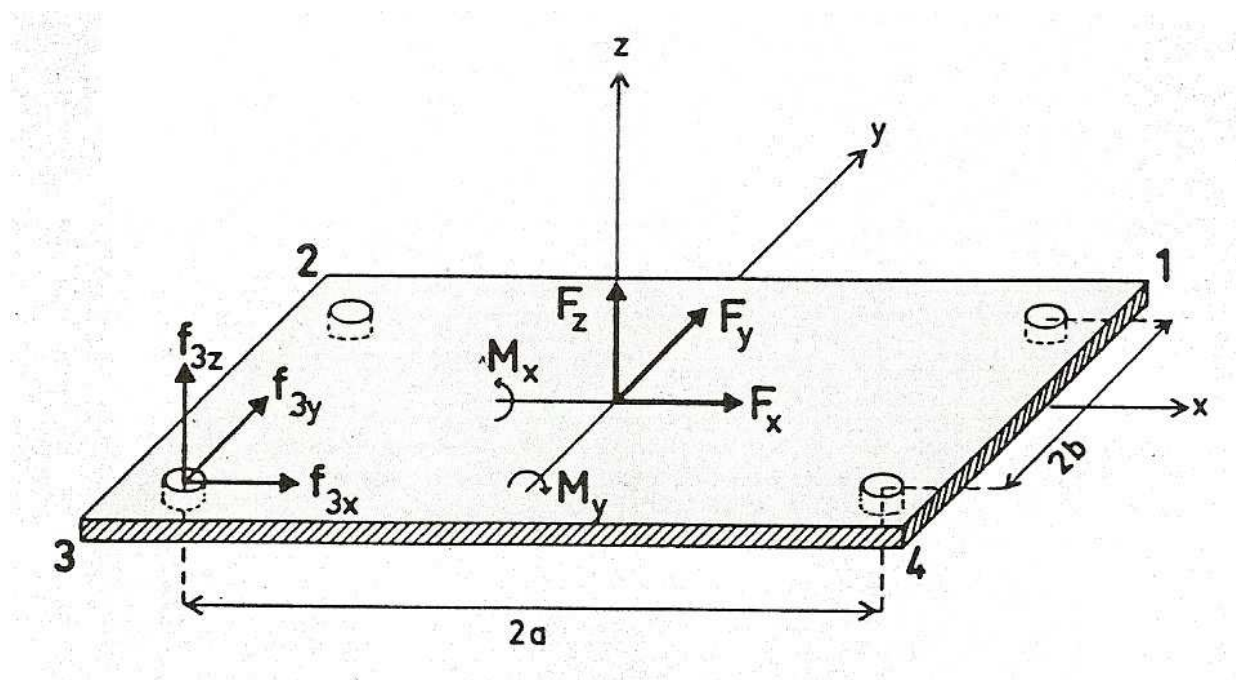


Abb. 10: Teilkräfte (f_x , f_y , f_z), Summenkraft und Bewegungskomponenten (F_x , F_y , F_z), die auf der Plattform entlang der x -, y -, und z -Ebene wirken (nach: Hufschmidt, A. et al., 1980).

Das gefilterte Signal (Hochpaß 2. Ordnung $f_g = 40$ Hz) wird mit einer Frequenz von 25 Hz abgetastet.

Die Signale werden wie in Abb. 11 dargestellt kombiniert und in weiteren Schritten analog verarbeitet. Die erfassten Daten werden digitalisiert, gespeichert, und können über ein spezielles Programm (Matlab 6.5.1) ausgewertet und graphisch dargestellt werden.

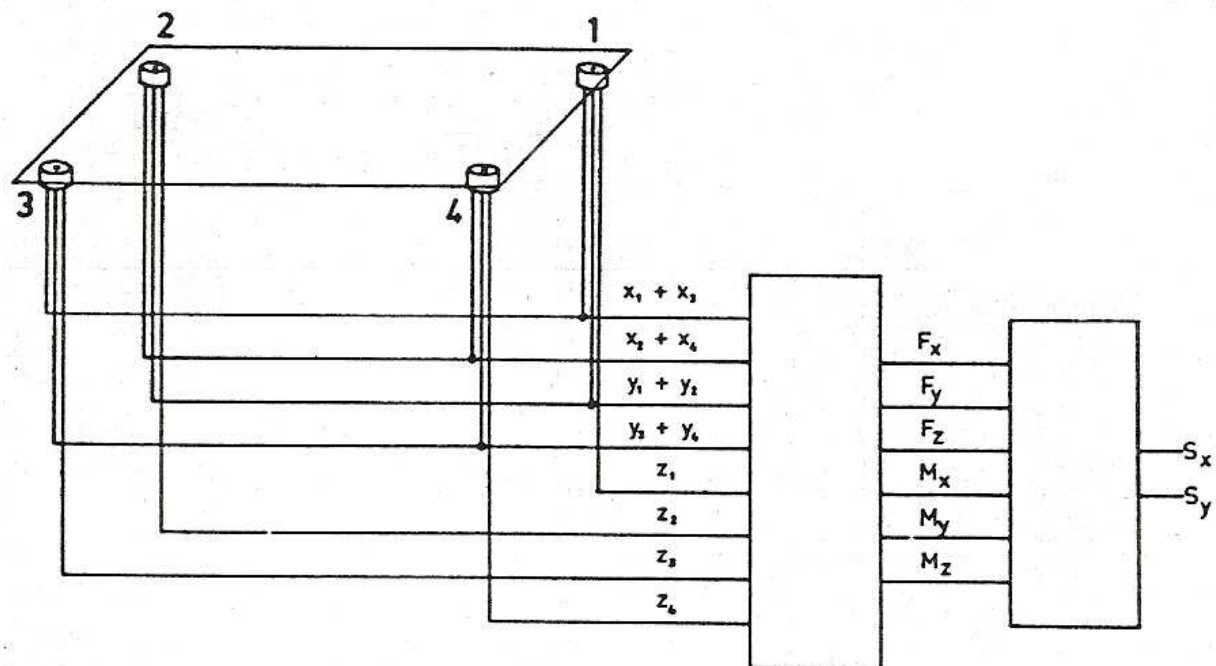


Abb. 11: Schematische Darstellung der Kombination mehrerer Kraftkomponenten und weitere analoge Datenverarbeitung in zwei Schritten (nach: Hufschmidt, A. et al., 1980).

Die beiden im Rahmen der Anwendungsbeobachtung untersuchten Parameter sind der Schwingungsweg (Swaypath = SP) und der „root mean square value gesamt“ (RMS-gesamt). Der SP ist die Wegstrecke, die vom Körperschwerpunkt ausgehend, innerhalb der Messzeit zurückgelegt wird, wobei die Summe der Distanzen zwischen zwei definierten Endpunkten gebildet wird (Hufschmidt, Dichgans et al., 1980). Die Einheit des SP wird also in Meter/Minute (m/Min) angegeben, falls nicht explizit anders aufgeführt.

Der RMS-gesamt ist ein Maß für die Standunruhe. In der klinischen Untersuchung gibt er den Grad der Standunsicherheit an (Krafczyk, 1984). Die Einheit des RMS-gesamt wird in Centimeter (cm) angegeben.

Um einen nicht festen Untergrund zu simulieren wird eine Schaumstoffunterlage auf die Messplattform aufgelegt. Darauf legt man ein stabiles Holzbrett. Nach erneuter Eichung stellt sich die zu untersuchende Person auf das Brett, das auf dem Schaumstoff liegt.

Es fanden zehn Messdurchläufe von jeweils 30 s Dauer statt. Je nach Schwierigkeitsgrad und Stabilitätsvermögen gelang es den Patienten entweder die Messdurchläufe eigenständig zu

absolvieren oder es musste durch Stützen oder Halten geholfen und eventuell sogar die Messung abgebrochen werden. Im Folgenden wurden nur die Messungen in die Auswertung mit einbezogen, bei denen maximal einmal gestützt oder gehalten wurde und nur die im Folgenden beschriebenen Messsequenzen eingehalten wurden:

- 1) Die zu untersuchende Person steht aufrecht auf der Messplattform und richtet den Blick auf einen in Augenhöhe im Abstand von ca. 1,5 m entfernten roten Punkt.
- 2) Die gleiche Messung wie in 1) läuft mit geschlossenen Augen ab.
- 3) Die zu untersuchende Person fixiert mit den Augen einen im 45° Winkel über ihr angebrachten getrockneten Blumenstrauß. Dazu ist eine Reklination des Kopfes notwendig.
- 4) Die gleiche Messung wie in 3) läuft mit geschlossenen Augen ab.
- 5) Wenn möglich steht die zu untersuchende Person auf einer Schaumstoffmatte und richtet den Blick auf den in Augenhöhe im Abstand von ca. 1,5 m entfernten roten Punkt.

2.1.4 Klinisch erfasste Parameter im Rahmen der Anwendungsbeobachtung

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Untersuchungen wurde das Auftreten oder der Verlauf einer Depression anhand klinischer Kriterien nach dem Diagnostic and Statistical Manual IV (DSM IV) bestimmt. Dies war im Rahmen der regelmäßigen Untersuchungstermine in der PSP-Ambulanz des Klinikums Großhadern möglich.

Ebenfalls wurde der Verlauf einer Dysarthrie mit Hilfe der Bogenhausener Dysarthrieskala (BoDys) gemessen (von 4 = normal bis 0 = anarthrisch).

Eine Dysphagie wurde klinisch beurteilt bzw. die Neuanlage einer Ernährungssonde (PEG) dokumentiert.

Weiterhin wurde die Häufigkeit des Auftretens einer Pneumonie während des Beobachtungszeitraums dokumentiert.

2.2 Funktionelle Bildgebung

2.2.1 Untersuchte Personen

16 PSP-Patienten (12 Männer, Alter: $69,2 \text{ Jahre} \pm 7.8 \text{ Jahre}$; Dauer der Erkrankung: $4.3 \pm 2.1 \text{ Jahre}$) willigten ein, zeitgleich mit der Verlaufsbeobachtung an der Studie zur funktionellen Bildgebung teilzunehmen, nachdem sie über den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt worden waren. Ebenfalls untersucht wurden 16 Alters- und Geschlechts-gematchte Probanden (Alter: $67.3 \pm 8.0 \text{ Jahre}$). Die Untersuchungen wurden nach Zustimmung der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki-Edinburgh (2000), durchgeführt (Projektnummer: 333-07). Die Patienten wurden über den Ablauf der Untersuchung eingehend aufgeklärt und mußten ihre schriftliche Einwilligungserklärung abgeben.

2.2.2 Funktionelle Positronen-Emissions-Tomographie (fPET)

Jeder PSP-Patient wurde untersucht, nachdem er für mindestens 6 Stunden keine Nahrung zu sich genommen hatte. Bei der ersten Untersuchung wurde die 18-F-FDG Tracer-Applikation während des Gehens durchgeführt mit anschließender PET-Untersuchung; die zweite Untersuchung, ebenfalls ein 18-F-FDG-PET, erfolgte in Ruhe in liegender Position 7 bis 14 Tage später.

Die Patienten sollten bei angenehmer Schrittgeschwindigkeit 10 Minuten lang in einem Gang auf und ab gehen. Der Gang bot ein gleichförmiges visuelles Umfeld. Anschließend wurde 18-F-FDG während des Gehens intravenös als Bolus injiziert und der Patient ging weitere 10 Minuten den Gang auf und ab. Die Bildgebung erfolgte 30 Minuten nach der Tracer-Applikation (Abb. 12).

Für die Bildgebung im Liegen wurde 18-F-FDG unter Ruhebedingungen intravenös als Bolus injiziert. Nach 30 Minuten erfolgte die Messung mittels PET. Die Patienten lagen dabei auf dem Rücken und wurden gebeten, sich nicht zu bewegen.

PET-basierte Darstellung realer Lokomotion

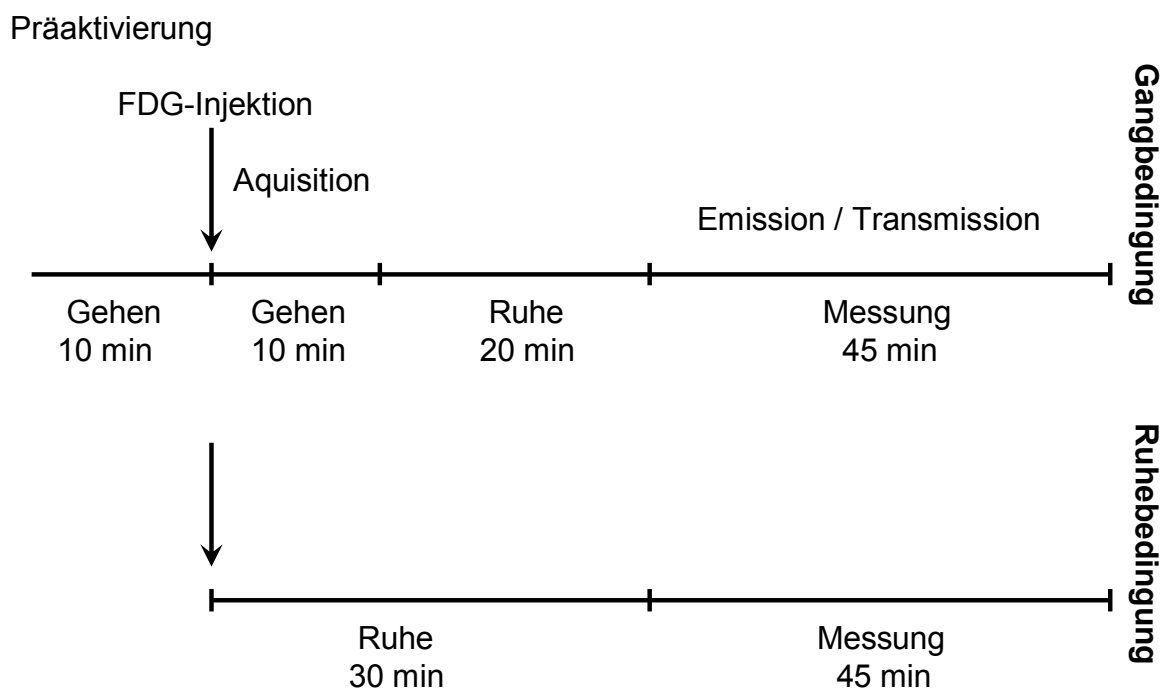


Abb. 12: Versuchsbedingungen zur PET-basierten Darstellung realer Lokomotion

Nach 10minütigem Gehen in einem Gang, der ein gleichförmiges visuelles Umfeld bietet, erfolgte die Tracerapplikation (18-F-FDG). Diese erfolgte intravenös während des Gehens, das nicht unterbrochen wurde. Der Patient ging daraufhin weitere 10 Minuten den Gang auf und ab. Die Bildgebung erfolgte 30 Minuten nach der Tracerapplikation und dauerte 45 Minuten.

Für die Bildgebung im Liegen wurde ebenfalls 18-F-FDG intravenös als Bolus injiziert. Die Patienten lagen dabei auf dem Rücken und wurden gebeten, sich nicht zu bewegen. Die Messung, die 30 Minuten nach Tracerapplikation begann, dauerte 45 Minuten.

Die Bildgebung erfolgte 30 Minuten nach Injektion mit einem ECAT EXACT HR+ PET Scanner (Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA). Der Scanner erstellte 63 aufeinander folgende transaxiale Schichten, wobei gleichzeitig 15,5 cm eines axialen Sichtfensters abgedeckt wurden. Der Kopf des Patienten wurde, in ein Schaumstoffkissen gelagert, ordnungsgemäß in der Untersuchungsröhre positioniert. Die Emissionsaufzeichnung beinhaltete 3 Abschnitte (10 Minuten pro Abschnitt, 3-D Erstellung) von der 30sten bis 60sten Minute nach der Tracer-Injektion. Danach wurde mittels rotierender $[^{68}\text{Ge}]$ -Punktquelle ein Transmissions-Scan durchgeführt. Zur genaueren Beurteilung wurden die drei 10minütigen Abschnitte zu einem Einzelnen zusammengefügt, um die gesamte 30minütige Aufnahme zusammenzufassen. Die Rekonstruktion der Bilder durch gefilterte Rückprojektion erfolgte anhand 128×128 Matrixen mit 2×2 mm Voxeln. Dabei wurde ein Hann-Filter mit einer cut-off-Frequenz von 0,5 Nyquist verwendet. Die rekonstruierten ^{18}F -FDG-Bilder wurden dann zur weiteren Bearbeitung in NifTi-Format umgewandelt (nach: La Fougère, Zwergal et al., 2010).

2.3 Statistik

Für die statistische Auswertung der Daten der Posturographie und der funktionellen PET verwendeten wir die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA).

Keine statistische Auswertung erfolgte bei den durch die Sturzprotokolle erhobenen Daten, da es keine kontrollierte Vergleichsgruppe gab.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der funktionellen Positronen-Emissions-Tomographie (fPET)

Bei 14 Patienten fanden PET-Messungen in Ruhe und nach realer Lokomotion statt. Die Messergebnisse wurden so korreliert, dass die zur Erstellung der Lokomotion notwendige Hirnaktivität dargestellt werden konnte (Abb. 13).

PSP - Gehen versus Ruhe

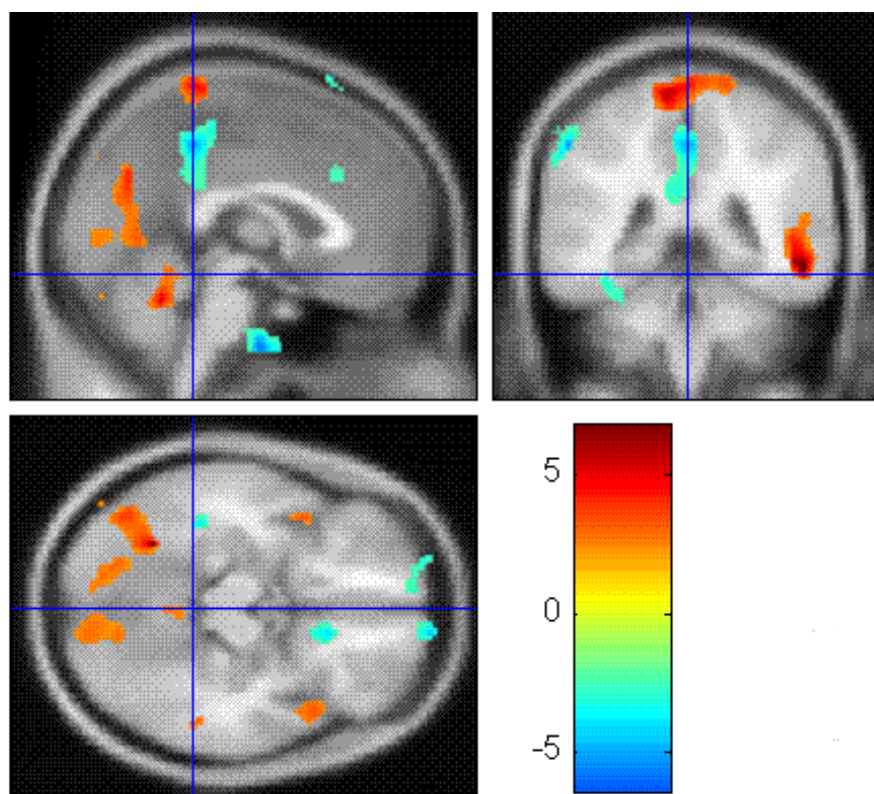


Abb. 13: Lokomotionsnetzwerk bei PSP-Patienten während realer Lokomotion

Dargestellt sind Aktivierungen (rot) und Deaktivierungen (blau) bei 14 PSP-Patienten während realer Lokomotion. Die Darstellung zeigt die Mehraktivierung während realer Lokomotion, also abzüglich der Aktivierungen, die unter Ruhebedingungen entstehen, paired-t-test, $p < 0.005$, $n = 14$.

Die relative Deaktivierung lässt sich dem mesencephalen Tegment, also dem mesencephalen Lokomotionszentrum (MLR) bzw. Nucleus pedunculopontinus sowie dem mesencephal-diencephalen Übergang, also dem Nucleus subthalamicus zuordnen. Dies ist in Abb. 14 dargestellt. Bei der PET-Untersuchung wurde ein Unterschied zwischen Patienten, die Rasagilin eingenommen hatten gegenüber der Vergleichsgruppe ohne Rasagilin bisher nicht untersucht.

Korrelation mit Lokomotionszentren

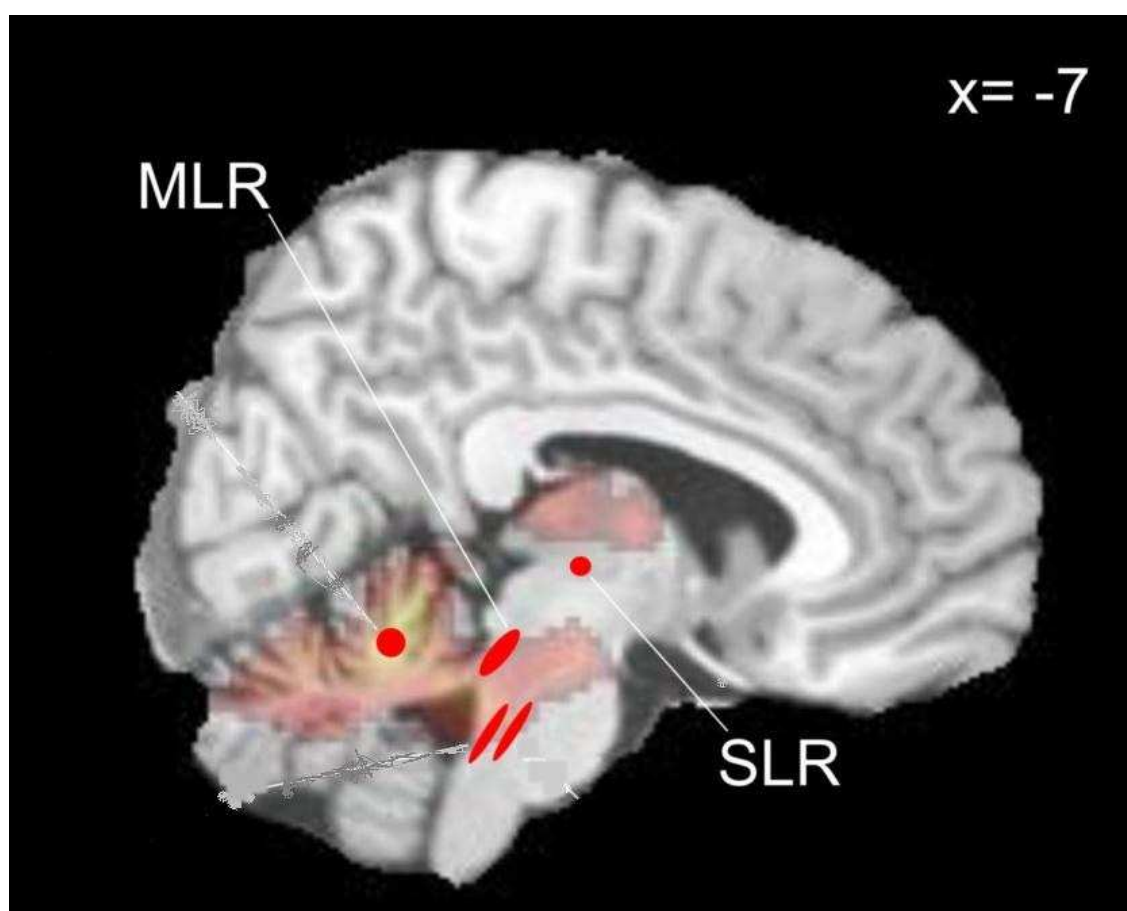


Abb. 14: Median-sagittaler Schnitt mit Korrelation der Deaktivierungen mit den entsprechenden Lokomotionszentren. SLR = Subthalamische Lokomotionsregion, MLR = Mesencephale Lokomotionsregion. $z = -7$ steht für die Koordinaten gemäß der Vorlage des Montreal Neurological Institutes (MNI).

3.2 Anwendungsbeobachtung mit Rasagilin

3.2.1 Posturographische Ausgangswerte gesunder Probanden

Mit der Posturographie wurden 26 gesunde Probanden untersucht. Auf der Messplattform stehend wurden Sway Path (SP) und RMS-gesamt unter folgenden Bedingungen bestimmt:

- 1) Augen auf, Blick gerade
- 2) Augen zu, Blick gerade
- 3) Augen auf, Kopf rekliniert
- 4) Augen zu, Kopf rekliniert
- 5) Augen auf, Blick gerade, auf Schaumstoff stehend

Alle Probanden wurden neurologisch und neuro-ophtalmologisch untersucht. Schwindelerkrankungen und Gangstörungen anderer Genese wurden mittels standardisiertem Fragebogen ausgeschlossen. Die Probanden wurden über Sinn und Zweck der Untersuchung aufgeklärt und willigten daraufhin ein, die Untersuchung durchzuführen.

Die Ergebnisse dienen als Ausgangsbasis für normale Schwank- und Stabilitätsparameter (Abb. 15 und Abb. 16).

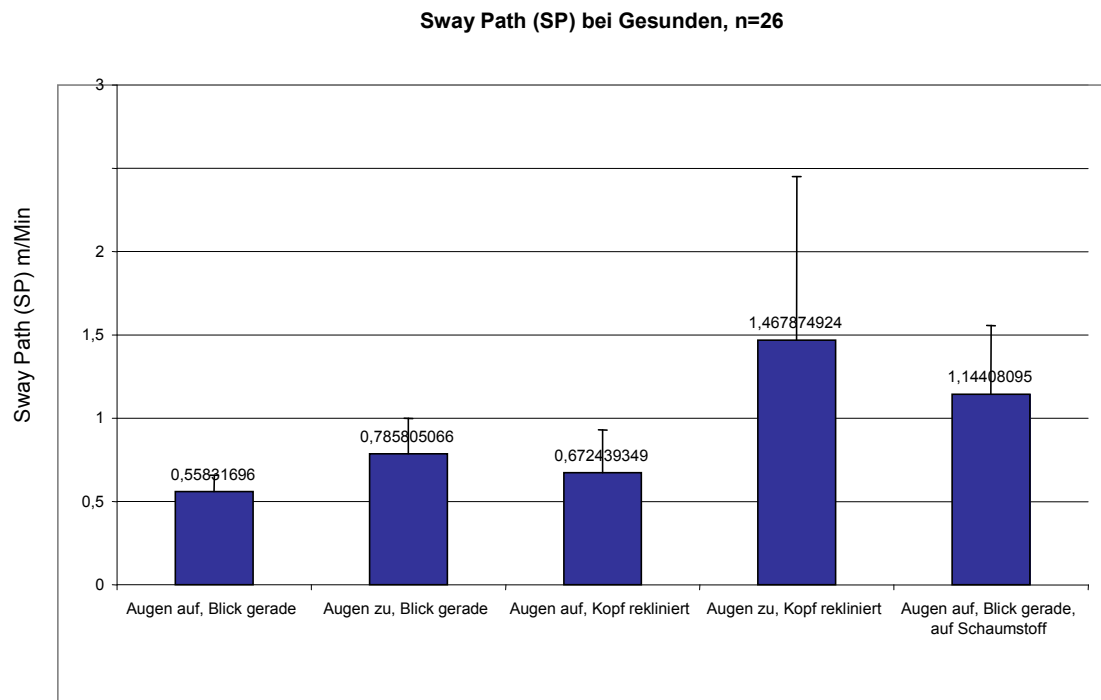


Abb. 15: Sway Path (SP)-Mittelwerte bei 26 gesunden Probanden.

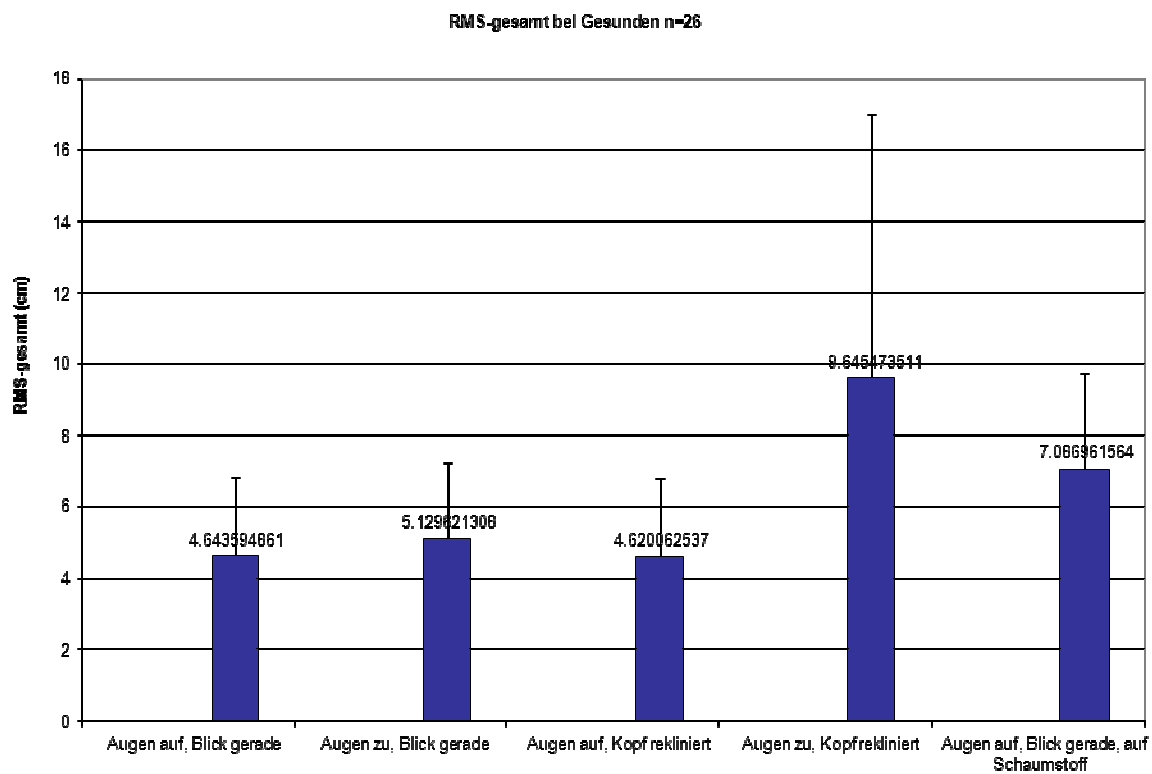


Abb. 16: RMS-gesamt-Mittelwerte bei 26 gesunden Probanden.

3.2.2 Posturographische Ergebnisse von 20 PSP-Patienten

Die Messbedingung mit Unterlage eines Schaumstoffquaders war bei mehreren Patienten (Patient 7, 8, 12, 17) nicht durchführbar und ging deshalb in die folgenden Gruppenauswertungen (Abb.17 und Abb. 18) nicht mit ein.

Die ersten 4 der oben aufgeführten Untersuchungsparameter konnten bei allen 20 Patienten ermittelt werden. Beim Sway Path (SP) waren bei allen 4 untersuchten Bedingungen die Ergebnisse bei der Rasagilin-Gruppe besser (Abb. 17). Beim RMS-gesamt schnitt die Rasagilin-Gruppe bei der Messbedingung „Augen zu, Blick gerade“ schlechter ab, die übrigen Messergebnisse waren in der Rasagilin-Gruppe besser als in der Vergleichsgruppe (Abb. 18). In den Abbildungen 17 und 18 sind die Standardabweichungen ebenfalls mit angegeben. Bei den Messungen kam es zu zwei Schwierigkeiten, die deshalb nicht in die Auswertung mit einfließen: Bei Patient 10 musste bei der Messbedingung „Augen auf, Blick gerade“ die Messung abgebrochen werden, da der Patient Angstzustände zeigte.

Bei Patient 6 kam es zu einem Ausfallschritt bei der Messbedingung „Augen zu, Blick gerade“.

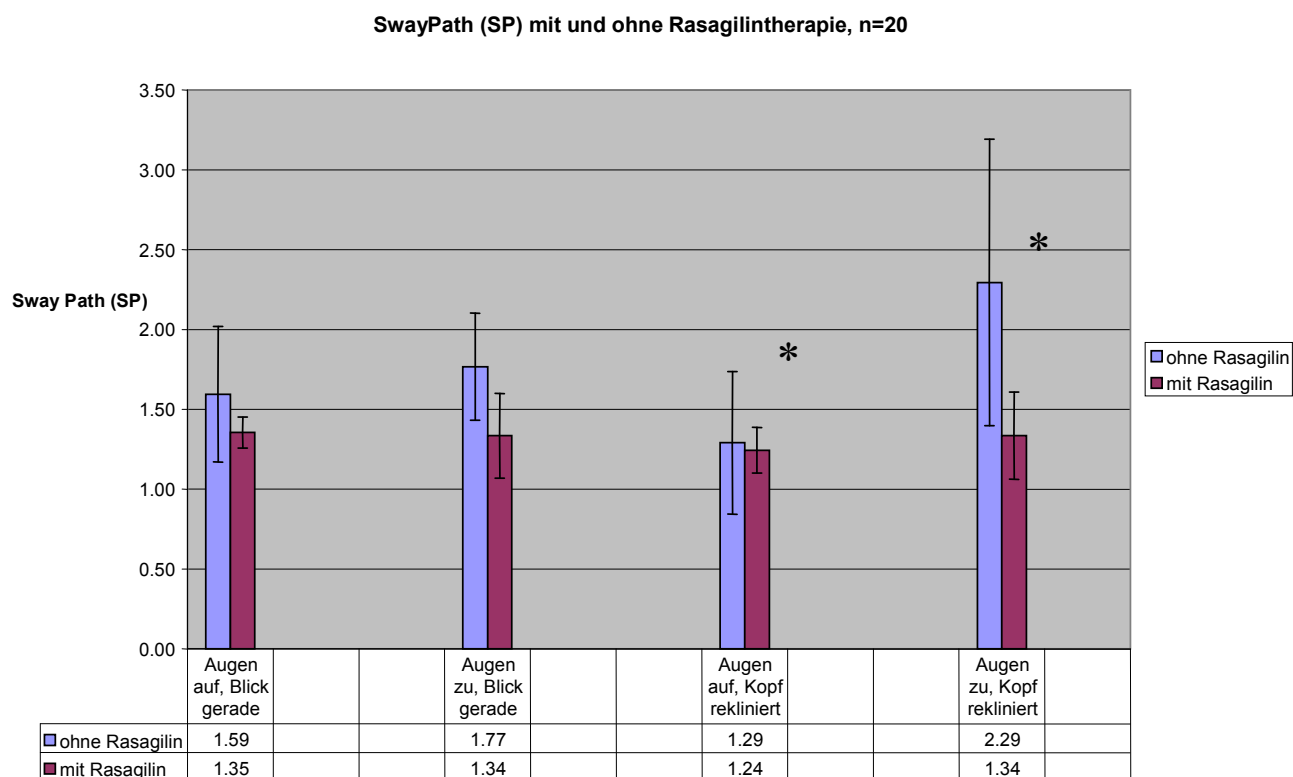


Abb. 17: Sway Path (SP) mit und ohne Rasagilinthherapie bei 20 PSP-Patienten mit Standardabweichung.

Bei den Untersuchungsparametern mit rekliniertem Kopf sind die Unterschiede zwischen Patienten, die Rasagilin einnahmen und den Patienten ohne Rasagilinthherapie signifikant (* $p < 0.05$).

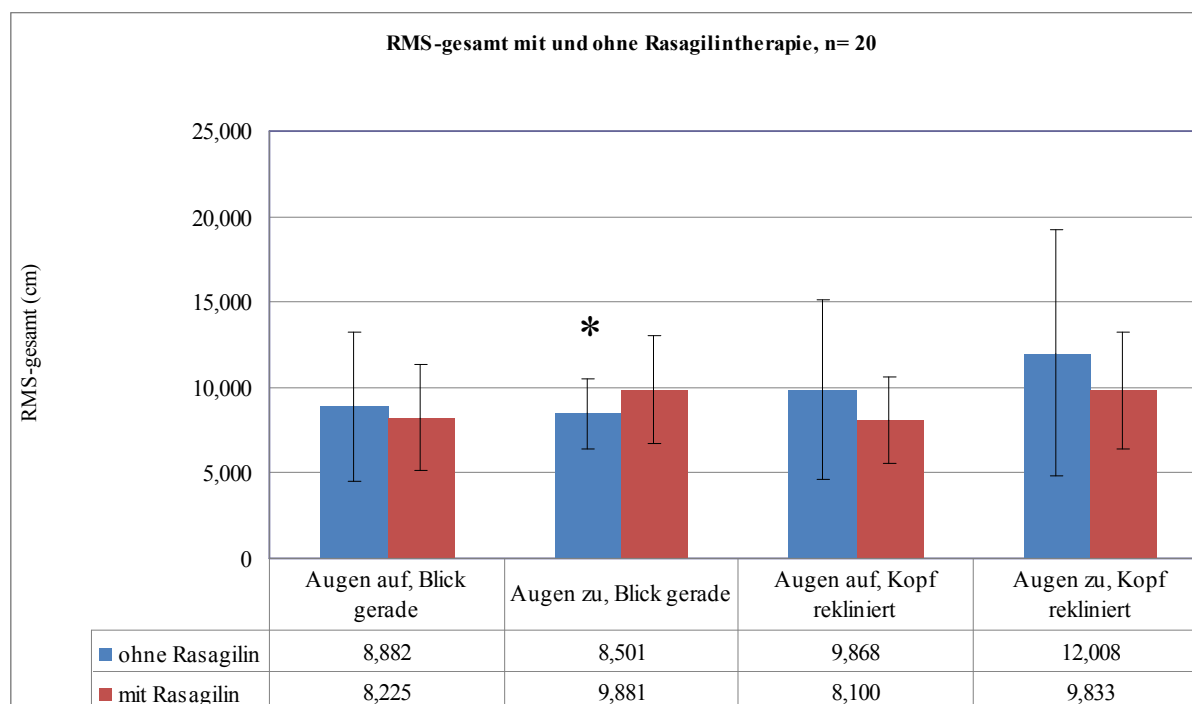


Abb. 18: RMS-gesamt mit und ohne Rasagilinthherapie bei 20 PSP-Patienten mit Standardabweichung. Bei der Untersuchungsbedingung „Augen zu, Blick gerade“ sind die Unterschiede zwischen Patienten, die Rasagilin einnahmen und den Patienten ohne Rasagilinthherapie signifikant (* $p < 0.05$).

3.2.3 Posturographische Ergebnisse einzelner Patienten im Verlauf der Anwendungsbeobachtung

Bei einigen Patienten gelang es im Verlauf der Datenerhebung mehrere posturographische Messungen durchzuführen, die im Folgenden dargestellt werden sollen.

Bei Patient 1 erfolgte die erste posturographische Messung vor Beginn der Rasagilinthherapie (25.04.08) und eine zweite Messung nach 8-wöchiger Rasagilingabe (20.06.08).

Es zeigte sich eine deutliche Abnahme des Sway Path (SP), also der Wegstrecke, die vom Körperschwerpunkt ausgehend, innerhalb der Messzeit zurückgelegt wurde. Ebenso nahm der RMS-gesamt, der in dieser klinischen Untersuchung den Grad der Standunsicherheit angibt, ab. Bei Patient 1 war bei beiden Messdurchgängen die Messbedingung „Augen auf, Blick gerade, auf Schaumstoff“ durchführbar, so dass diese in Abb. 19 und Abb. 20 mit dargestellt wird.

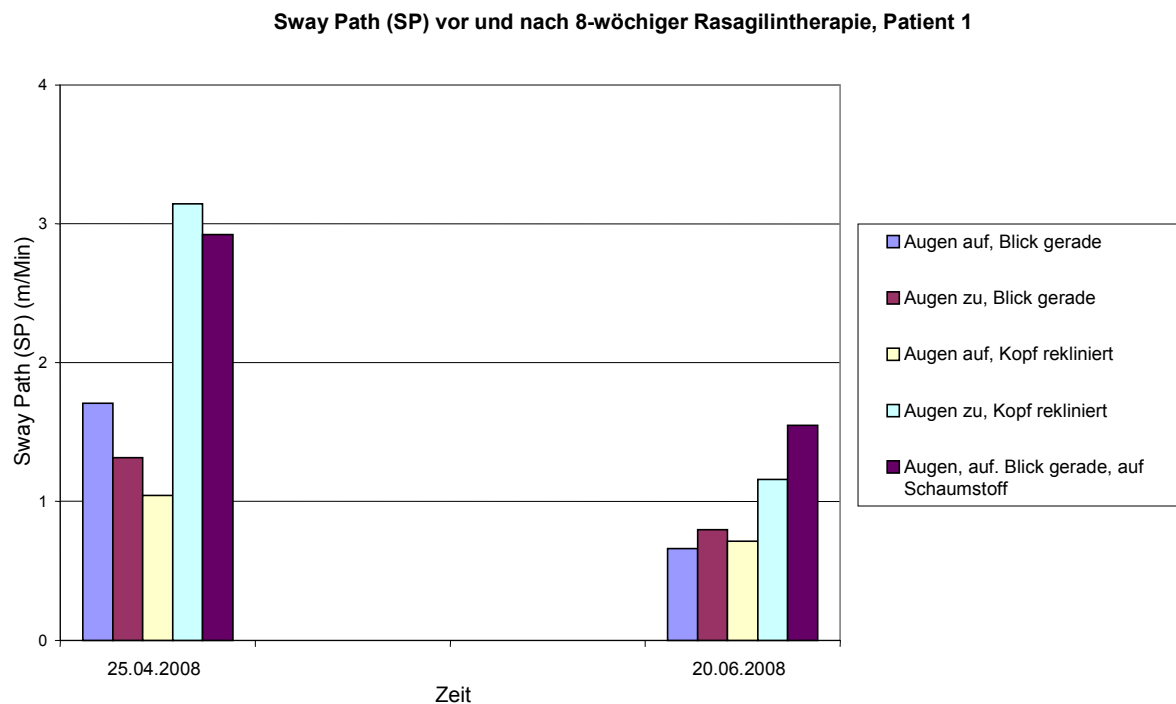


Abb. 19: Sway Path (SP) bei Patient 1 vor Beginn der Rasagilintherapie am 25.04.08 und nach 8-wöchiger Einnahme von Rasagilin am 20.06.08. Es zeigte sich eine deutliche Abnahme des Sway Path (SP).

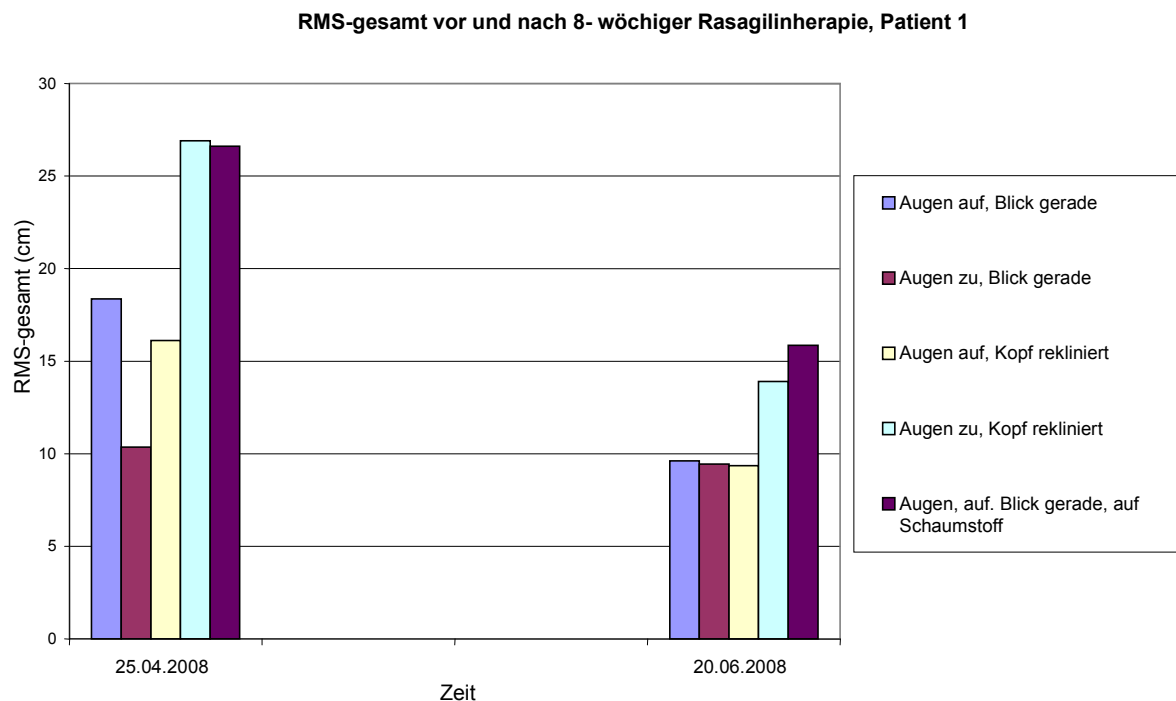
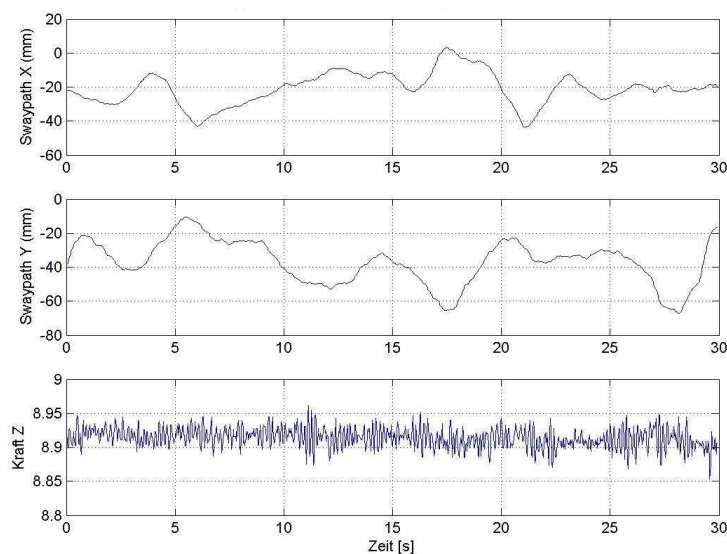


Abb. 20: RMS-gesamt bei Patient 1 vor Beginn der Rasagilintherapie am 25.04.08 und nach 8-wöchiger Einnahme von Rasagilin am 20.06.08. Es zeigte sich eine deutliche Abnahme des RMS-gesamt.

Die lineare Darstellung des Schwingungsweges von Patient 1 vor und nach 8-wöchiger Behandlung mit Rasagilin zeigt eine deutliche Veränderung des Kurvenverlaufs. Dieser zeigt nach 8-wöchiger Therapie mit Rasagilin eine „zunehmende Zackung“ mit „abnehmender Undulation“. Besonderes Augenmerk ist hierbei jeweils auf den Ausschlag in der horizontalen und der vertikalen Ebene bei beiden Versuchsdurchläufen zu richten.

In der graphischen Darstellung beginnt die lineare Aufzeichnung für die horizontale Ebene (Swaypath X) bei beiden Messungen bei -20. Vor der Rasagilintherapie reichte der Ausschlag in der Horizontalen von maximal 0 bis -40, wobei nach 8-wöchiger Behandlung der maximale Ausschlag nur noch von -10 bis -30 reichte. Dies bedeutet eine Reduktion des Schwingungsweges um die Hälfte in dieser Ebene. In der vertikalen Ebene (Swaypath Y) sind die Ausschläge weitgehend gleich bleibend (Abb. 21).

a)



b)

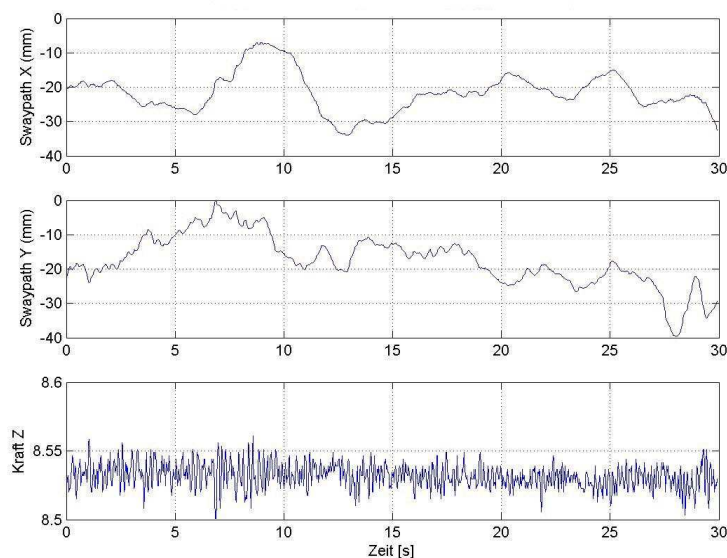


Abb. 21: Lineare Darstellung des Sway Path (SP) vor Beginn der Rasagilinthherapie am 25.04.08 (Abb. 19a) sowie nach 8-wöchiger Behandlung mit Rasagilin am 20.06.08 (Abb. 19b) bei Patient 1. Dargestellt sind der Schwingungsweg in der horizontalen Ebene (Swaypath X), der vertikalen Ebene (Swaypath Y), sowie der Kraftaufwand (Kraft Z). Die Augen des Patienten sind geöffnet, der Kopf rekliniert. Nach 8-wöchiger Therapie mit Rasagilin ist eine „zunehmende Zackung“ mit „abnehmender Undulation“ sichtbar. Vor der Rasagilinthherapie reichte der Ausschlag in der Horizontalen von maximal 0 bis -40, wobei nach 8-wöchiger Behandlung der maximale Ausschlag nur noch von -10 bis -30 reichte.

Bei Patient 2 erfolgte die erste posturographische Messung vor Beginn der Rasagilintherapie (18.04.08) und eine zweite Messung nach 9-wöchiger Rasagilingabe (20.06.08). Es zeigte sich eine deutliche Abnahme des Sway Path (SP) bei allen 4 Messbedingungen. Der RMS-gesamt nahm bei offenen und geschlossenen Augen und bei geradem Blick zu, wobei es zu einer deutlichen Abnahme des RMS-gesamt bei offenen und geschlossenen Augen bei zusätzlich rekliniertem Kopf kam (Abb. 22 und Abb. 23).

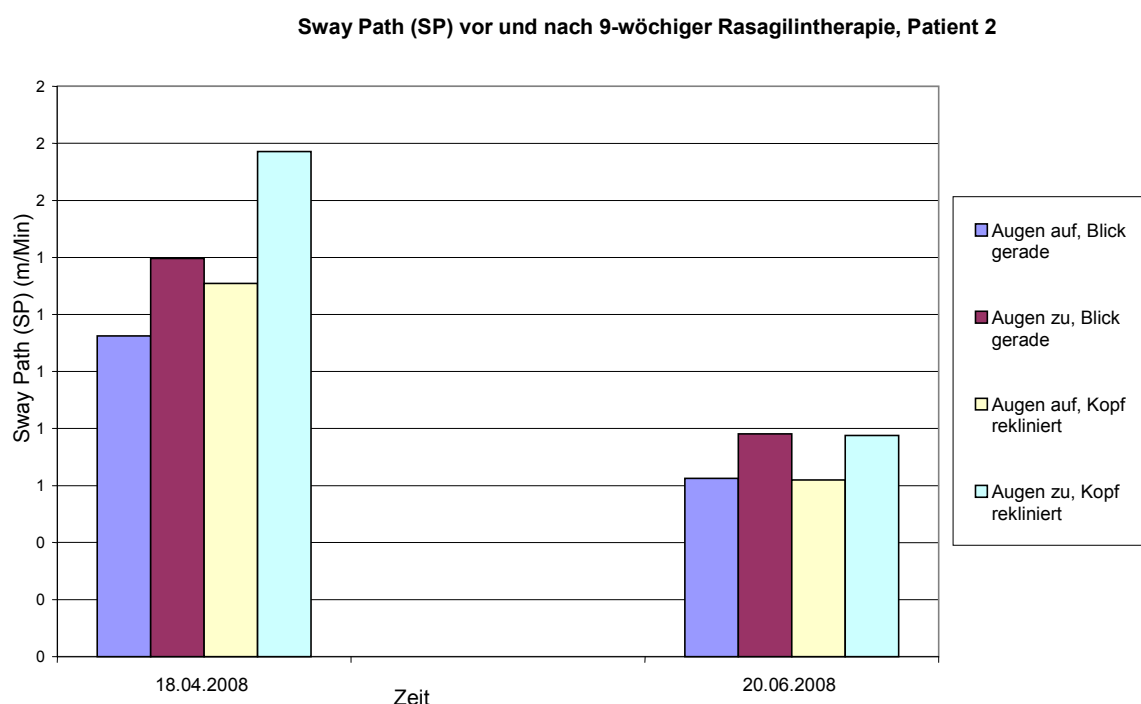


Abb. 22: Sway-Path (SP) bei Patient 2 vor Beginn der Rasagilintherapie am 18.04.08 und nach 9-wöchiger Einnahme von Rasagilin am 20.06.08. Auch bei diesem Patienten erkennt man eine deutliche Reduktion der gemessenen SP-Werte.

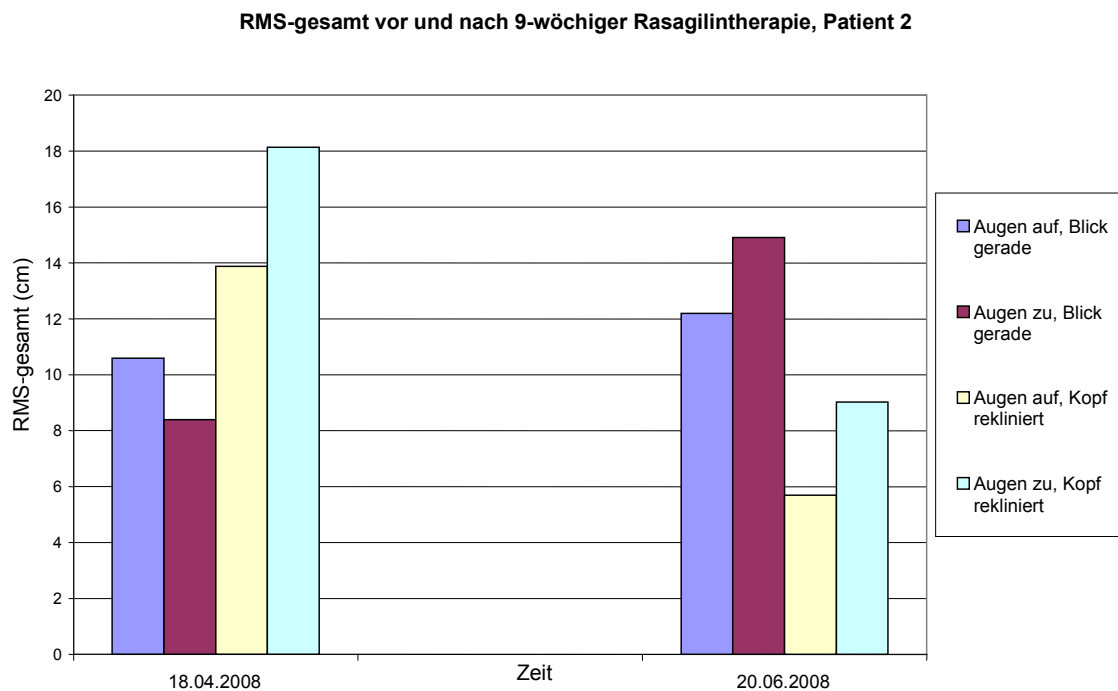
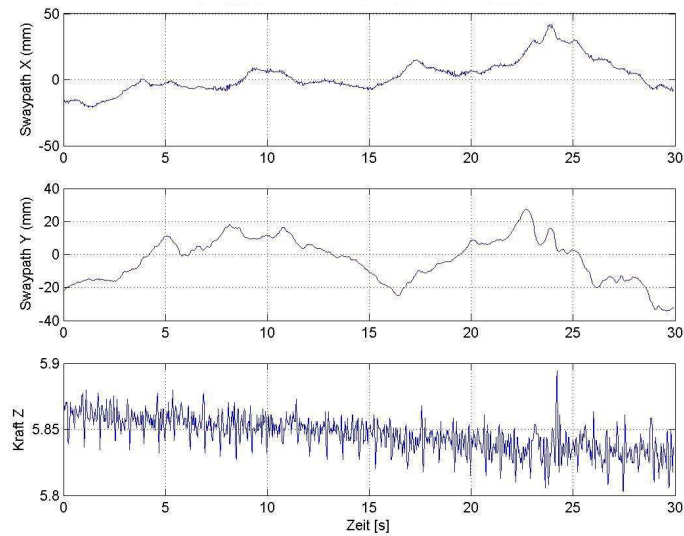


Abb. 23: RMS-gesamt bei Patient 2 vor Beginn der Rasagilintherapie am 18.04.08 und nach 9-wöchiger Einnahme von Rasagilin am 20.06.08. Man erkennt eine Reduktion des RMS-gesamt bei rekliniertem Kopf.

Die lineare Darstellung des Schwingungsweges von Patient 2 vor und nach 9-wöchiger Behandlung mit Rasagilin zeigt ebenfalls eine deutliche Veränderung des Kurvenverlaufs. Besonders auffällig ist hier die Abnahme des Schwingungsweges in der horizontalen Ebene (Swaypath X), sowie eine deutliche Reduktion der aufgewendeten Kraft (Kraft Z) (Abb. 24).

a)



b)

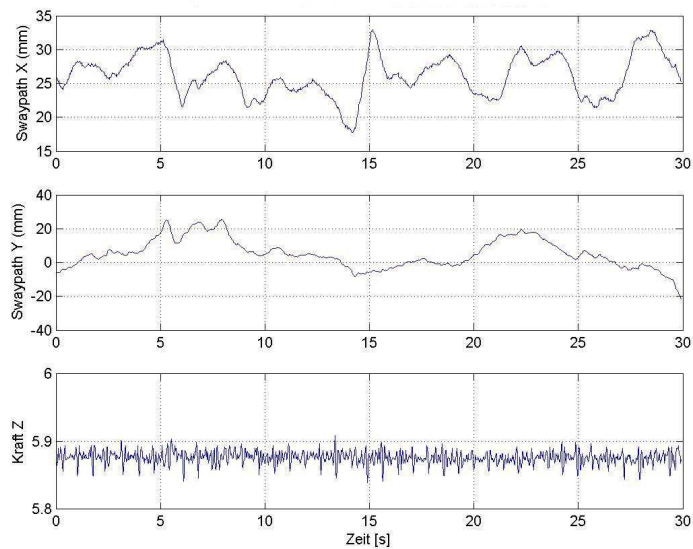


Abb. 24: Lineare Darstellung des Sway Path (SP) vor Beginn der Rasagilintherapie am 18.04.08 (Abb. 22a) sowie nach 9-wöchiger Behandlung mit Rasagilin am 20.06.08 (Abb. 22b) bei Patient 2. Dargestellt sind der Schwingungsweg in der horizontalen Ebene (Swaypath X), der vertikalen Ebene (Swaypath Y), sowie der Kraftaufwand (Kraft Z). Die Augen des Patienten sind geschlossen, der Kopf rekliniert. Besonders auffällig ist hier die Abnahme des Schwingungsweges in der horizontalen Ebene (Swaypath X), sowie eine deutliche Reduktion der aufgewendeten Kraft (Kraft Z).

Bei Patient 5 konnten 3 posturographische Messungen über einen Zeitraum von einem Jahr und zwei Monaten durchgeführt werden, wobei zwischen der ersten und der zweiten Messung ein zeitlicher Abstand von einem Jahr bestand. Zwischen der zweiten und der dritten Messung lag ein zeitlicher Abstand von zwei Monaten. Bis auf den Messparameter „Augen auf, Blick gerade, auf Schaumstoff“ zeigen die Werte für Sway Path (SP) und RMS-gesamt nahezu konstante Werte, die über den gesamten Zeitraum sogar leicht rückläufig sind (Abb. 25 und Abb. 26). Die deutliche Zunahme der Werte bei geöffneten Augen, Blick gerade, auf Schaumstoff stehend, bei der Messung vom 02.05. 2008, ist am ehesten im Rahmen eines Ausfallschrittes zu deuten, insbesondere da die Werte in der folgenden Messung vom 27.06.2008 sowohl für SP als auch für RMS-gesamt geringer ausfallen als bei der ersten Messung.

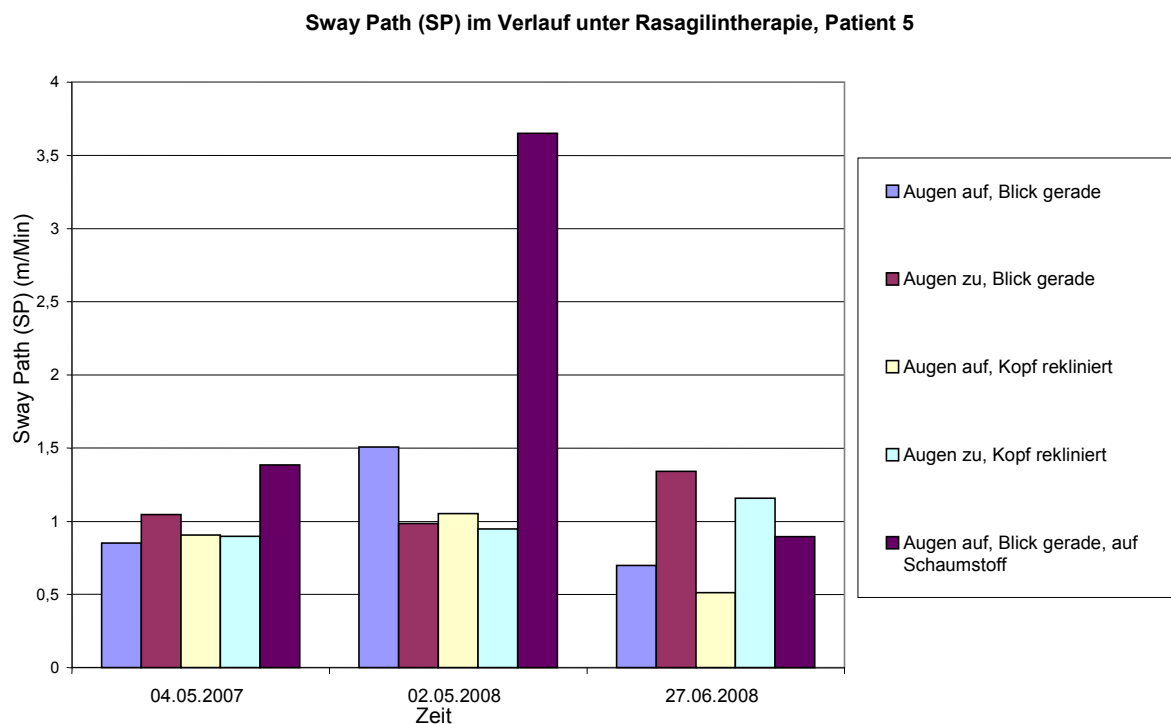


Abb. 25:

Sway Path (SP) im Verlauf von 13 Monaten unter Rasagilintherapie bei Patient 5. Bis auf den Messparameter „Augen auf, Blick gerade, auf Schaumstoff“ zeigen die Werte für Sway Path (SP) nahezu konstante Werte, die über den gesamten Zeitraum sogar leicht rückläufig sind.

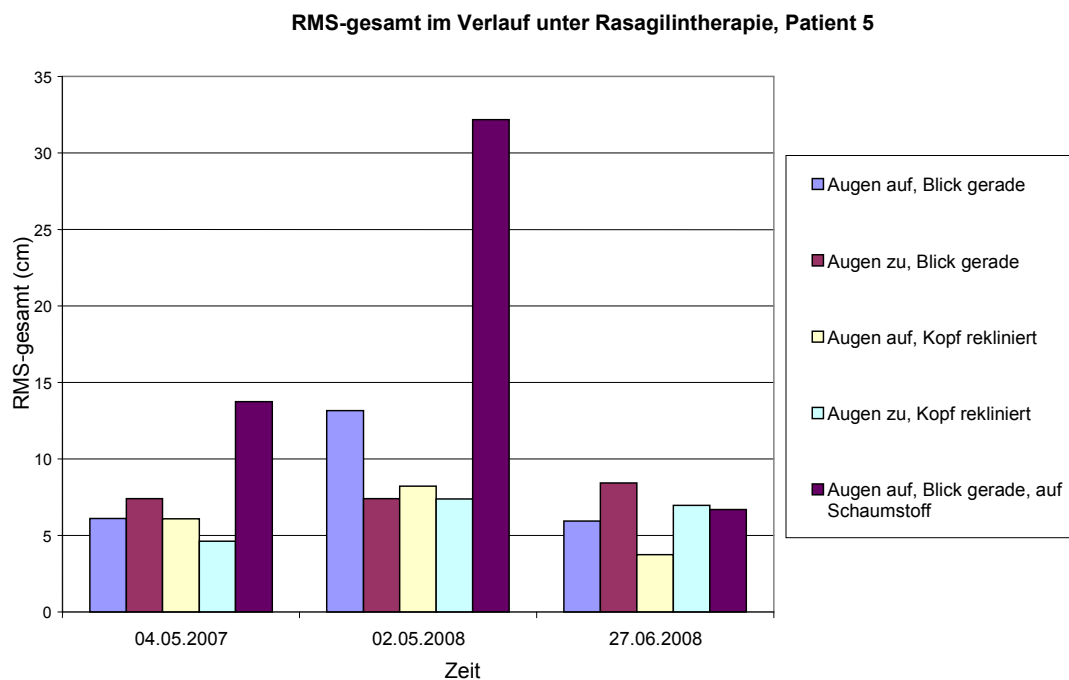


Abb. 26: RMS-gesamt im Verlauf von 13 Monaten unter Rasagilintherapie bei Patient 5. Man erkennt (bis auf den Messparameter „Augen auf, Blick gerade, auf Schaumstoff“ nahezu konstante Werte.

Bei Patient 3 konnten über einen Zeitraum von 20 Monaten 4 posturographische Messungen mit Aufzeichnung des Sway Path (SP) durchgeführt werden. Die Werte der ersten 3 Messungen sind stabil. Erst bei der 4. Messung zeigte sich eine Zunahme von SP und RMS-gesamt bei allen 5 Messbedingungen (Abb. 27).

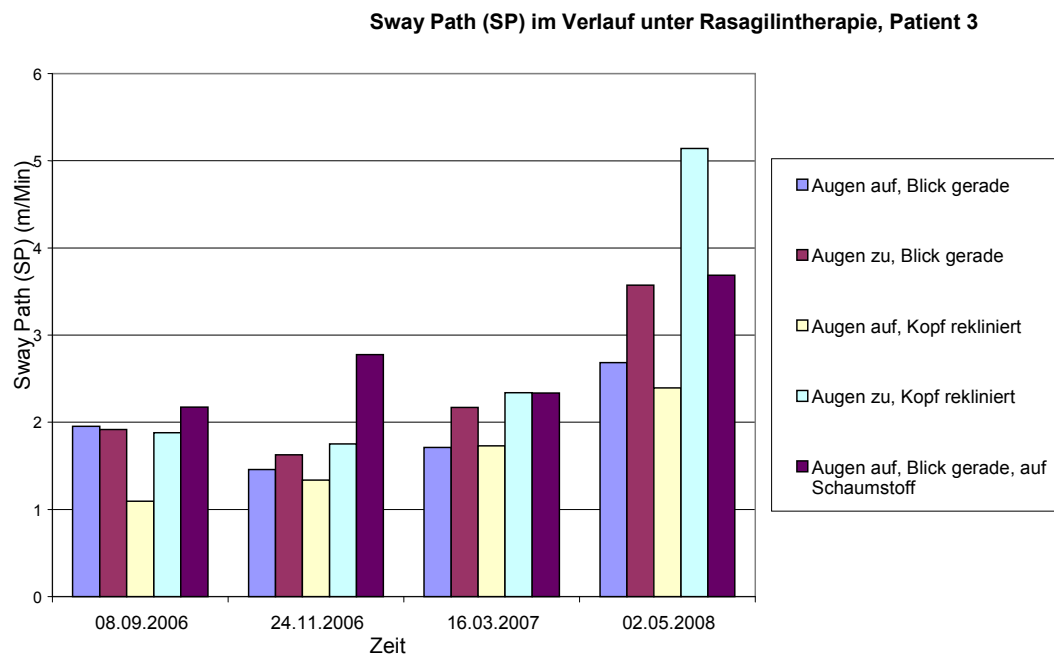


Abb. 27: Sway Path im Verlauf von 20 Monaten unter Rasagilintherapie bei Patient 3. Die SP-Werte der ersten 3 Messungen sind stabil. Erst bei der 4. Messung zeigt sich eine Zunahme von SP und RMS-gesamt bei allen 5 Messbedingungen.

Patient 14 erhielt keine Rasagilintherapie. Bei diesem Patienten konnten zwei Messungen im Abstand von 17 Monaten durchgeführt werden. Der SP zeigte bei der Messbedingung „Blick geradeaus“ relativ stabile Parameter, bei den anderen Messbedingungen verschlechterte er sich. Beim RMS-gesamt kam es zu einer deutlichen Verschlechterung bei der 1. und 5. Messbedingung (Abb. 28 und Abb. 29).

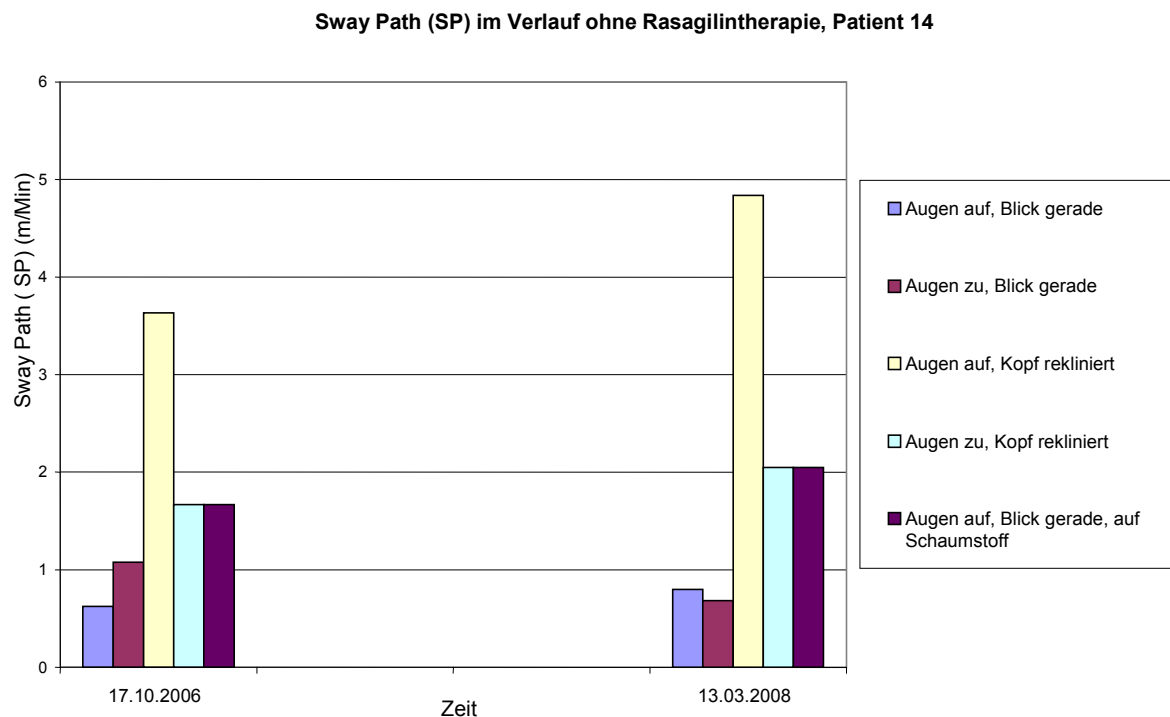


Abb. 28: Sway Path (SP) über einen Zeitraum von 17 Monaten ohne Rasagilintherapie bei Patient 14. Der SP zeigte bei der Messbedingung „Blick geradeaus“ relativ stabile Parameter, bei den anderen Messbedingungen verschlechterte er sich.

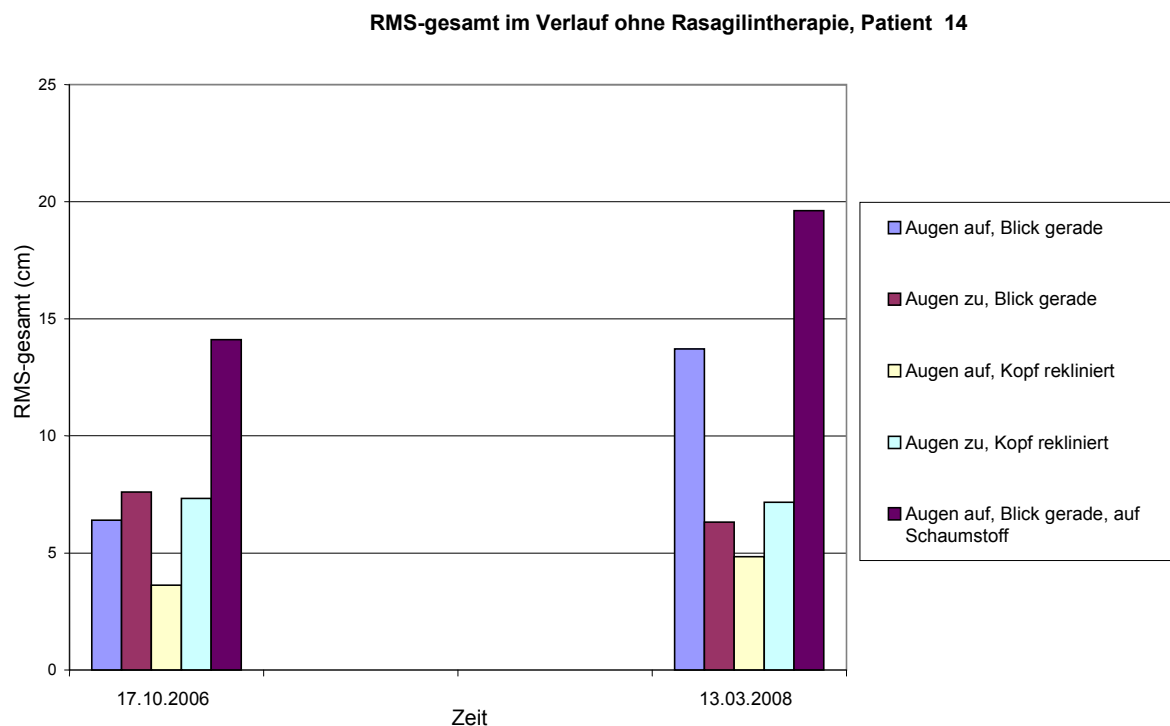


Abb. 29: RMS-gesamt über einen Zeitraum von 17 Monaten ohne Rasagilintherapie bei Patient 14. Man erkennt eine deutliche Verschlechterung des RMS-gesamt bei der 1. und 5. Messbedingung.

3.2.4 Auflistung zusätzlicher Medikamenteneinnahme der posturographisch untersuchten PSP-Patienten

Die PSP-Patienten, deren Angehörige, und die betreuenden, niedergelassenen Ärzte wurden eingehend nach der genauen Medikation der PSP-Kranken befragt, um Kontraindikationen für die Applikation von Rasagilin ausschließen zu können und eventuelle Interaktionen im Rahmen der Anwendungsbeobachtung prospektiv deuten zu können.

In der folgenden Tabelle 1 erfolgte eine alphabetische Auflistung aller zusätzlich verabreichten Medikamente in der Rasagilin- und der Vergleichsgruppe.

<u>Rasagilingruppe</u>		<u>Vergleichsgruppe</u>	
Medikament	Häufigkeit	Medikament	Häufigkeit
Amantadin	3	Amantadin	5
Bisohexal	2	Bisohexal	1
Madopar	3	Madopar	4
Motilium	1	Motilium	1
Tiamazol	1	Tiamazol	1
Trevilor	2	Trevilor	1
Vidase	1	Vidase	1
Zolpidem	1	Zolpidem	1
Baclofen	2	Amitryptilin	1
Cabaseril	1	Cipramil	1
Carbimazol	1	Euthyrox	1
Levocomp	1	Saroten	1
PK Merz	2	Pantozol	1
Simvastatin	1	Methamizol	1
Stalevo	1	Torem	1
Theophyllin	1	Valoron	1

Tabelle 1: Zusätzliche Medikation der PSP-Patienten in der Rasagilingruppe sowie der Vergleichsgruppe.

3.2.5 Auswertung der Sturzprotokolle

Es wurden insgesamt 16 Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten beobachtet und ein Patient über einen Zeitraum von 9 Monaten. Das mittlere Alter betrug 67 ± 8 Jahre (alle statistischen Angaben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung). Der Mittelwert der PSP-Rating-Scale (PSPRS) betrug 54 ± 14 Punkte. Die Erkrankungsdauer betrug 4 Monate bis 144 Monate. Es wurden 8 Männer und 9 Frauen untersucht. Tabelle 2 zeigt die demographischen Daten der Patienten, von denen Sturzprotokolle erstellt wurden.

Von den 17 beobachteten Patienten nahmen 10 das Medikament Rasagilin über einen Zeitraum von 12 Monaten ein. Ein Patient hat das Medikament zum Zeitpunkt der Datenauswertung lediglich 9 Monate eingenommen. Zwei Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben: Patient Nr. 9 nahm einen Monat Rasagilin ein. Nach Absetzen des Medikaments in einer auswärtigen Klinik, verstarb er einen Monat später an einer Pneumonie. Patient Nr. 4 verstarb plötzlich nach neunmonatiger Einnahme von Rasagilin in einer auswärtigen Klinik.

Patient Nr. 12 hatte nach zweimonatiger Einnahme einen schweren Sturz mit intrakranieller Blutung. Während des Aufenthaltes in der Akutklinik wurden nahezu sämtliche Medikamente abgesetzt, auch Rasagilin.

Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	PSPRS (Punkte)	Beginn der Erkrankung	Dauer der Erkrankung (Monate)
1	78	M	51	2003	84
2	64	W	48	2005	31
3	63	M	72	2002	35
4	69	M	76	1995	144
5	77	M	46	2003	28
6	59	W	41	2001	72
7	80	W	73	2004	23
8	60	W	68	2003	35
9	68	W	64	2003	45
10	68	W	42	2004	18
11	70	M	27	2006	4
12	68	W	49	2003	37
13	58	M	42	2006	8
14	57	M	52	2004	36
15	68	W	69	2001	72
16	70	M	54	2002	60
17	66	W	49	2005	23

Tabelle 2: Demographische Daten der Patienten, von denen Sturzprotokolle erstellt wurden.

Vor Gabe des Medikaments hatten die Patienten im Mittel 23 ± 9 Stürze pro Monat. Tabelle 3 zeigt die registrierten Sturzhäufigkeiten, sowie Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (Stabw) sämtlicher Patienten.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Baseline	Monat	Monate	Monate	Monate	Monate	Monate	Monate	Monate	Monate	Monate	Monate	Monate
Patienten													
Nr.													
1	17	13	12	12	9	12	13	18	16	15	18	18	20
2	32	25	24	22	24	22	22	22	29	26	24	28	29
3	28	22											
4	34	28	27	28	29	29	25	26	28				
5	35	28	26	28	24	26	27	29	30	28	34	36	34
6	14	12					12						12
7	20	21	20	22	22	21	19	23	24	24	22	22	22
8	21	19	19	18	20	20	21	22	22	24	26	28	26
9	28	28	28	28	27	28	29	29	32	32	30		
10	5	5											
11	10	2	2	4	4	6	3	4	6	5			
12	28	24	24										
13	12	9	9	9	8	8	9	10	11	8	7	10	10
14	28	26	26	27	27	28	28	28	30	32	33	32	35
15	32	32	31	30	32	32	32	30	32	33	34	34	36
16	27	22											
17	21	21	21	22	22	19	19	22	22	24	23	25	22
MW	23,059	19,824	20,692	20,833	20,667	20,917	19,923	21,917	23,5	22,818	25,1	25,889	24,6
Stabw	8,9824	8,6836	8,3804	8,4728	8,9375	8,4687	8,6261	7,9711	8,544	9,548	8,4255	8,2529	9,1554

Tabelle 3: Verlauf der Sturzhäufigkeit unter der Therapie mit Rasagilin. Gezeigt sind die registrierten Sturzhäufigkeiten, sowie Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (Stabw) sämtlicher Patienten. Die Mittelwerte der ersten 7 Monate zeigen niedrigere Werte als der Ausgangswert.

Die Abb. 30 zeigt den Verlauf der Sturzhäufigkeit der mit Rasagilin therapierten PSP-Patienten über 12 Monate. Dabei entspricht jede Reihe einem einzelnen Patienten. Monat 1 stellt in dieser Abbildung die Baseline dar. Reihe 8 symbolisiert den Patienten, der nur 9 Monate an der Anwendungsbeobachtung teilnahm.

Abb. 31 zeigt die Sturzhäufigkeit von 12 Patienten im Verlauf von 12 Monaten, dargestellt in z-Transformation.

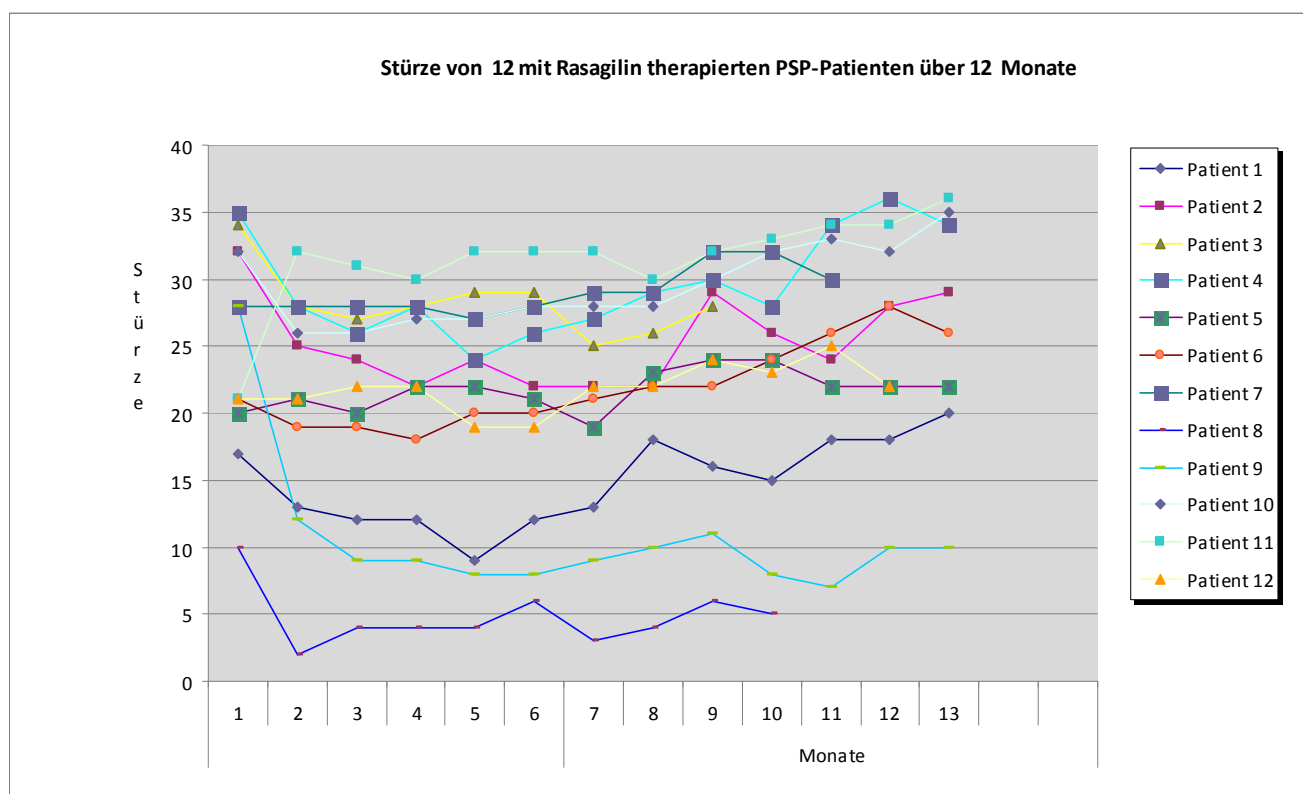


Abb. 30: Sturzhäufigkeit der Patienten, die mindestens 12 Monate mit Rasagilin therapiert wurden, $n = 12$.

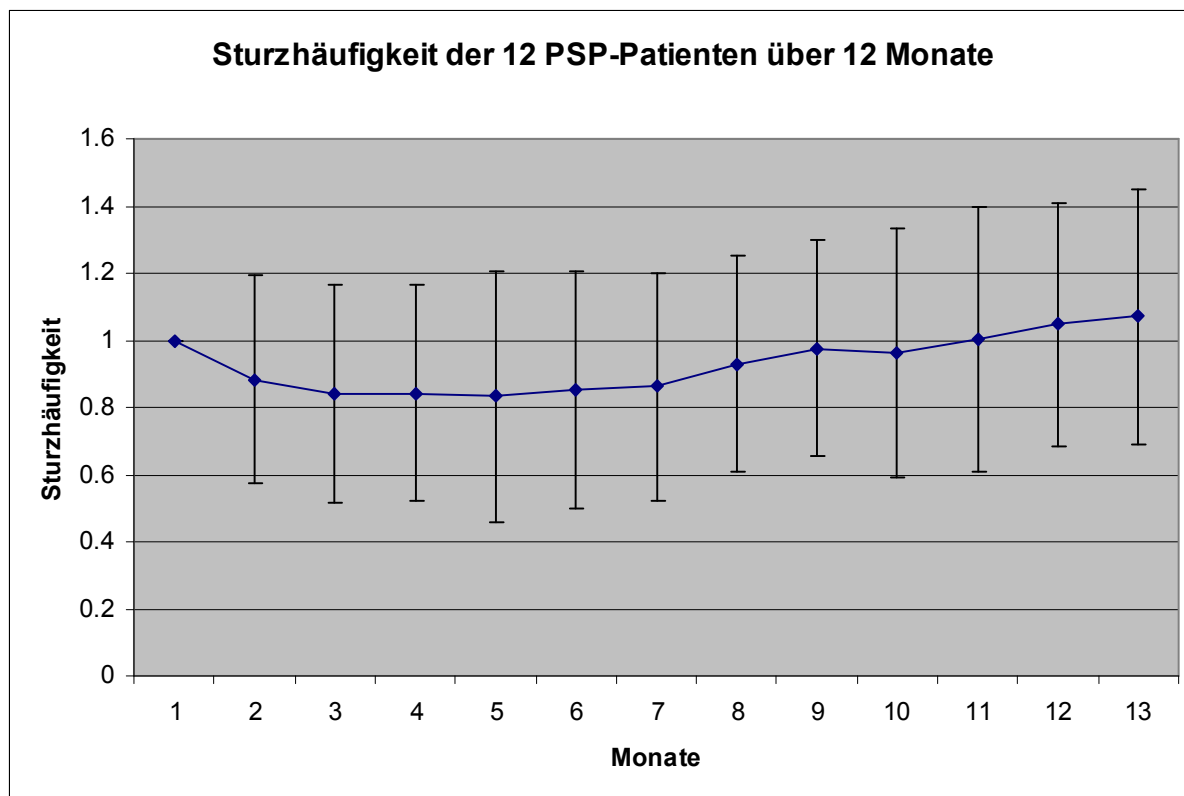


Abb. 31: Stürze der 12 PSP-Patienten über den Zeitraum von 12 Monaten. 7 Monate nach Rasagilingabe steigt die Sturzhäufigkeit wieder an. Dargestellt in z-Transformation.

Zur besseren Veranschaulichung sind in der Tabelle 4 die Werte des Sway Path von Probanden, PSP-Patienten ohne Rasagilintherapie und PSP-Patienten mit Rasagilintherapie direkt gegenübergestellt.

		PSP ohne Rasagilin	PSP mit Rasagilin
	Probanden		
Augen auf, Blick gerade	0,56	1,59	1,35
	(m/Min)	(m/Min)	(m/Min)
Augen zu, Blick gerade	0,79	1,77	1,34
	(m/Min)	(m/Min)	(m/Min)
Augen auf, Kopf rekliniert	0,67	1,29	1,24*
	(m/Min)	(m/Min)	(m/Min)
Augen zu, Kopf rekliniert	1,47	2,29	1,34*
	(m/Min)	(m/Min)	(m/Min)

Tabelle 4: Gegenüberstellung der SP-Werte von Probanden, PSP-Patienten mit und ohne Rasagilintherapie. Bei den Untersuchungsparametern mit rekliniertem Kopf sind die Unterschiede zwischen Patienten, die Rasagilin einnahmen und den Patienten ohne Rasagilintherapie signifikant (* $p < 0.05$).

3.2.6 Weitere Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung

Depression

Obwohl es nicht Ziel der Anwendungsbeobachtung war, standardisiert die Depression zu untersuchen, konnte nebenbefundlich ein interessantes Ergebnis festgestellt werden:

Insgesamt 16 Patienten zeigten zu Beginn der Beobachtung eine depressive Stimmungslage. Drei Patienten wurden mit Antidepressiva (Fluoxetin, Cipramil, Ciprallex) behandelt, die aufgrund möglicher Interaktionen von Rasagilin mit Serotoninwiederaufnahmehemmern zu Beginn der Beobachtung abgesetzt werden mussten. Dennoch trat bei diesen Patienten keine Verschlechterung der Stimmungslage ein. Interessanterweise trat im untersuchten Behandlungszeitraum keine Neumanifestation einer Depression auf. Kein Patient musste zusätzlich mit Antidepressiva therapiert werden. Da diesen Beobachtungen keine Studie zu Grunde lag, wurde zu Beginn kein standardisiertes Protokoll erhoben.

Dysphagie

Zwei Patienten waren zu Beginn der Datenerhebung bereits mit einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) versorgt. Diese beiden Patienten waren nicht mit Rasagilin vorbehandelt. Während des Beobachtungszeitraums musste bei keinem weiteren Patienten eine PEG angelegt werden.

Dysarthrie

Die Dysarthrie verbesserte sich bei den 10 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes geringfügig von einem Mittelwert von $2,5 \pm 0,5$ auf $2,7 \pm 0,5$ der BoDys (Bogenhausener Dysarthrieskala). Dieses Ergebnis stellt einen Trend dar, ist jedoch nicht signifikant.

Pneumonie

Zwei Patienten entwickelten während des Beobachtungszeitraumes eine Pneumonie. Während Patient Nr. 8 nach 9 Monaten eine Pneumonie entwickelte, an der er innerhalb von 3 Wochen verstarb, entwickelte Patient Nr. 4 innerhalb von 2 Wochen nach Medikamenteneinnahme eine Pneumonie, an der er nicht verstarb (plötzlicher Tod 7 Monate später).

3.2.7 Nebenwirkungen von Rasagilin

Bei insgesamt 3 Patienten musste Rasagilin wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden. Patient Nr. 7 entwickelte nach 14 Tagen Blasenstörungen im Sinne eines Harnverhalts. Patient Nr. 10 entwickelte nach 16 Tagen Kopfschmerzen und Patient Nr. 16 nach 27 Tagen ebenfalls Kopfschmerzen. Bei allen drei Patienten wurde daraufhin das Medikament nicht weiter gegeben. Die Nebenwirkungen waren komplett reversibel.

Patienten, die mit Rasagilin behandelt wurden und deren Sturzverhalten im Rahmen der Routinedokumentation aufgezeichnet wurde, waren zusätzlich mit weiteren Medikamenten behandelt, die in Tabelle 5 aufgeführt sind.

Medikament	Häufigkeit
Madopar	7
Amantadin	8
Cabaseril	1
Baclofen	3
Saroten	3
Rilutek	2
Motilium	3
Spasmex	3
ASS	1
Zopiclon	1

Tabelle 5: Zusätzlich verabreichte Medikamente während der Dokumentation des Sturzverhaltens.

4. Diskussion

Die Darstellung der supraspinalen Lokomotionszentren mittels funktioneller Bildgebung ermöglicht ein besseres Verständnis der Lokomotionskontrolle beim Menschen. Eine objektive Neubewertung von Behandlungsoptionen wie der tiefen Hirnstimulation oder neuen pharmakologischen Therapieansätzen wie einer Behandlung mit Rasagilin wird möglich.

Aus unseren Ergebnissen geht hervor, dass die Behandlung mit Rasagilin einen moderaten Effekt auf die Motorik und die Stimmung der Patienten mit PSP haben könnte.

4.1 Anwendung von Rasagilin

4.1.1 Beobachtungen im Bereich der Motorik

Schwank und Stabilitätsparameter

Im Rahmen der LARGO-Studie wurde ein signifikanter Effekt Rasagilins in Bezug auf die Reduktion von Rigor, Tremor und Bradykinesie bei Parkinsonpatienten beschrieben (Rascol et al., 2005). Auf Grund der im Rahmen dieser Studie ebenfalls festgestellten Verbesserung in den Bereichen der posturalen Instabilität und der Gangstörung bei Patienten mit M. Parkinson hatten wir Rasagilin bei sturzgefährdeten PSP-Patienten eingesetzt.

Wir konnten insbesondere in den ersten 7 Monaten der Therapie mit Rasagilin eine Verbesserung der Sturzhäufigkeit sehen. Diese Beobachtung erfolgte nicht im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten Studie, sondern im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung (s. Methodenteil).

Die Verlaufsbeobachtungen der absoluten Sturzhäufigkeit unserer PSP-Patienten (s. Abb. 31) zeigten, dass es zu einem Rückgang der Stürzhäufigkeit innerhalb des ersten halben Jahres der Behandlung kam und anschließend die Sturzhäufigkeit wieder zunahm. Die „Parkinson Study Group“ untersuchte bei Patienten mit M. Parkinson zwar nicht explizit den Einfluss auf die Sturzhäufigkeit, konnte jedoch Veränderungen der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) unter der Einnahme von Rasagilin datieren. So kam es zum Beispiel in der TEMPO Studie unter der Gabe von Rasagilin im ersten halben Jahr zu keiner Verschlechterung des UPDRS-Scores bei Parkinson-Patienten.

Dementsprechend zeigt eine Analyse der von uns untersuchten PSP-Patienten, die an mehreren Posturographiemessungen teilnehmen konnten, eine Abnahme des Sway Path. Bei den im Ergebnisteil vorgestellten Patienten Nr. 1 und Nr. 2 kam es zu einer deutlichen Reduktion des Schwingungsweges nach 8-wöchiger Rasagilineinnahme, bei Patient Nr. 1 sogar zu einem Rückgang um die Hälfte.

Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang auch die Langzeitverläufe der Patienten Nr. 3 und Nr. 14 (s. Ergebnisteil). Bei Patient Nr. 3, der Rasagilin einnahm, konnte wegen der sehr engmaschigen posturographischen Kontrollen verfolgt werden, dass es zu einer Stabilisierung der Sway-Parameter im ersten halben Jahr kam (Abb. 27). Patient Nr. 14 nahm kein Rasagilin ein. Bei Patient Nr. 3 und Patient Nr. 14 kam es jedoch nach jeweils 20 bzw. 17 Monaten zu einer deutlichen Verschlechterung der Sway-Parameter (Abb. 27 und 28). Diese Ergebnisse sprechen für eine begrenzte Wirkdauer Rasagilins, die sich bei unserer Anwendungsbeobachtung im Mittel auf die ersten 7 Monate beschränkte. Eine Verschlechterung des UPDRS-Scores bei Parkinson-Patienten wird auch in der TEMPO und der ADAGIO-Studie nach einem halben Jahr beschrieben.

Sprech- und Schluckstörung

Das Sprechen fällt den PSP-Patienten bei fortschreitender Erkrankung zunehmend schwerer. Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung sahen wir eine leichte Verbesserung der Dysarthrie von $2,5 \pm 0,5$ auf $2,7 \pm 0,5$ (gemessen nach der BoDys-Skala) sowie das Ausbleiben zusätzlicher PEG-Anlagen bei den mit Rasagilin behandelten PSP-Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten. Eine Dysphagie tritt häufig im finalen Stadium der Erkrankung auf und begünstigt Aspirationspneumonien, die zusammen mit dem progredient reduzierten mittleren Ventilationsvolumen (Atemzugvolumen/Zeiteinheit) ein hohes Letalitätsrisiko darstellen. Uns ist das seltenere Auftreten einer Pneumonie bei den mit Rasagilin behandelten Patienten im gesamten Untersuchungszeitraum aufgefallen. Normalerweise kommt es bei der PSP zu einer zunehmenden Einschränkung der Lungenfunktionsparameter auf Grund des axialen Rigors (Kommunikation mit PD Dr. Lorenzl). Der Grund für die beschriebenen positiven Effekte konnte im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nicht ausreichend geklärt werden. Die Verbesserung der Sprech- und Schluckstörung könnte als therapeutischer Effekt auf die dafür zuständigen motorischen Zentren gedeutet werden. So konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass bei geschlossenem Kopftrauma das Wiedererlangen voller motorischer Funktionstüchtigkeit (bei sofortiger Applikation Rasagilins nach dem Unfallereignis) sowie das Wiedererlangen des räumlichen

Vorstellungsvermögens (bei sofortiger und verzögerter Applikation Rasagilins nach dem Unfallereignis) beschleunigt waren (Huang et al., 2001).

Der positive Einfluss auf Dysarthrie und Dysphagie könnte jedoch ebenso durch eine Zunahme der Vigilanz und der Konzentrationsfähigkeit unter der Einnahme von Rasagilin begründet sein. In diesem Kontext konnte gezeigt werden, dass bei Affen, die mit Rasagilin vorbehandelt wurden, MPTP assoziierte Verschlechterungen im Bereich des Verhaltens und der Kognition, sowie histochemische und biologische Marker, abgemildert werden konnten (Kupsch et al., 2001).

4.1.2 Antidepressive Wirkung von Rasagilin

Rasagilin konnte im hypoxisch-ischämischen Rattenmodell das aktive und passive Vermeidungsverhalten verbessern. Interessanterweise hatte Aminoindan, der Hauptmetabolit Rasagilins, einen vergleichbaren Effekt auf das passive Vermeidungsverhalten, wohingegen Selegilin keine Wirkung zeigte (Olanow et al., 2001).

Auf Grund einer möglichen pharmakologischen Interaktion Rasagilins mit Antidepressiva wie den selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) oder den trizyklischen Antidepressiva (TZA) war bei den beobachteten PSP-Patienten mindestens 2 Wochen vor Behandlungsbeginn mit Rasagilin die Medikation mit diesen Antidepressiva beendet worden. Eine potentiell gefährliche Komplikation bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-B-Inhibitoren und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern oder trizyklischen Antidepressiva ist das serotonerge Syndrom, das durch die starke Anreicherung des Transmitters Serotonin zustande kommt. Eine Analyse aller zur Verfügung stehenden Daten der mit Rasagilin therapierten Parkinson-Patienten, die zusätzlich ein Antidepressivum erhielten - meistens Amitriptylin, Sertralin, Paroxetin, Trazodon oder Citalopram - deutete ein gehäuftes Auftreten von Schlafproblemen, Dyspnoe und Verwirrtheit bei diesen Patienten an (Panisset et al., 2007).

Obwohl bei unseren PSP-Patienten aus den oben angeführten Gründen die Medikation mit SSRIs und TZAs als Vorsichtsmaßnahme mindestens 2 Wochen vor der Gabe von Rasagilin abgesetzt worden war, trat im weiteren Verlauf keine Verschlechterung der Stimmungslage ein. Außerdem trat im untersuchten Behandlungszeitraum auch keine Neumanifestation einer Depression auf. Kein Patient musste zusätzlich mit Antidepressiva therapiert werden.

Bekannt ist die antidepressive Wirkung der MAO-A. Auch MAO-B-Inhibitoren hemmen dosisabhängig die MAO-A (Youdim et al., 2001).

Riederer konnte jedoch zeigen, dass die selektive Inhibition der MAO-B keinen Einfluss auf die Serotoninkonzentration im Gehirn von Parkinsonpatienten hat (Riederer, Youdim, 1986). Ob die geringe Wirkung der MAO-B Inhibitoren auf die MAO-A für die antidepressive Wirkung verantwortlich ist oder ein anderer Mechanismus bleibt bis dato ungeklärt und kann erst in einer größeren Untersuchung verifiziert werden.

4.2 Funktionelle Positronen-Emissions-Tomographie (fPET) - Lokalisation zur Darstellung des Lokomotionsnetzwerkes

Unsere Untersuchungen zeigen, dass es zu einem Hypometabolismus im Bereich des präfrontalen Kortex, der subthalamischen Lokomotionsregion (SLR) und der mesencephalen Lokomotionsregion (MLR) kommt. Die fehlende frontale Kontrolle und folglich permanente Disinhibition des subthalamischen Nucleus und der pedunkulopontinen/cuneiformen Kernkomplexe (MLR) könnte die Weiterleitung der Lokomotionssignale vom Kortex zum Rückenmark behindern. Die Aktivierung des superioren Vermis, des posterolateralen Thalamus und visuell kortikaler Areale könnte die posturale Instabilität abmildern. Histochemische Untersuchungen am Affenhirn zeigten, dass die MAO-B hauptsächlich im Bereich der Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Nucleus accumbens, Nucleus interpeduncularis, Substantia nigra pars compacta/pars reticulata) sowie im Bereich der Formatio reticularis, des subthalamischen Nucleus, des periaquaeductalen Grau und des Nucleus reticularis tegmenti ponti lokalisiert ist (Willoughby et al. 1988). Diese Verteilung der MAO-B im Affenhirn stimmt größtenteils mit den Hauptschädigungsorten überein, die von Rajput und Kollegen bei PSP-Hirnen beschrieben wurden (Rajput, Rajput, 2001) und die sich bei der von uns durchgeführten fPET-Untersuchung darstellte (Abb. 34). Die Behandlung der Parkinson-Erkrankung mit L-DOPA führt wohl zur Wiederherstellung normaler Ausgangssignale der Basalganglien und einer Abschwächung der pallidothalamischen GABAergen Inhibition. Bei der PSP jedoch sind genau die wichtigsten Zentren (Substantia nigra pars reticulata, Globus pallidus internus), über welche Signale die Basalganglien verlassen, schwer geschädigt (Hardman et al., 1996). Die Wirkung von Rasagilin ist auch deshalb weniger wahrscheinlich alleinig auf einen Einfluss auf das dopaminerge System zurückzuführen. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass, obwohl das S-Enantiomer Rasagilins die MAO-B nur minimal inhibiert und somit keine dopaminerge Anreicherung im synaptischen Spalt zu erwarten ist, dieser Wirkstoff trotzdem neuroprotektive Eigenschaften in vitro zeigt (Bar Am et al., 2004).

Neben der medikamentös-pharmakologischen Einflussnahme auf den Krankheitsverlauf der PSP, ist auch die Tiefenhirnstimulation als Therapieoption zu nennen. Diese Option soll im Folgenden diskutiert werden:

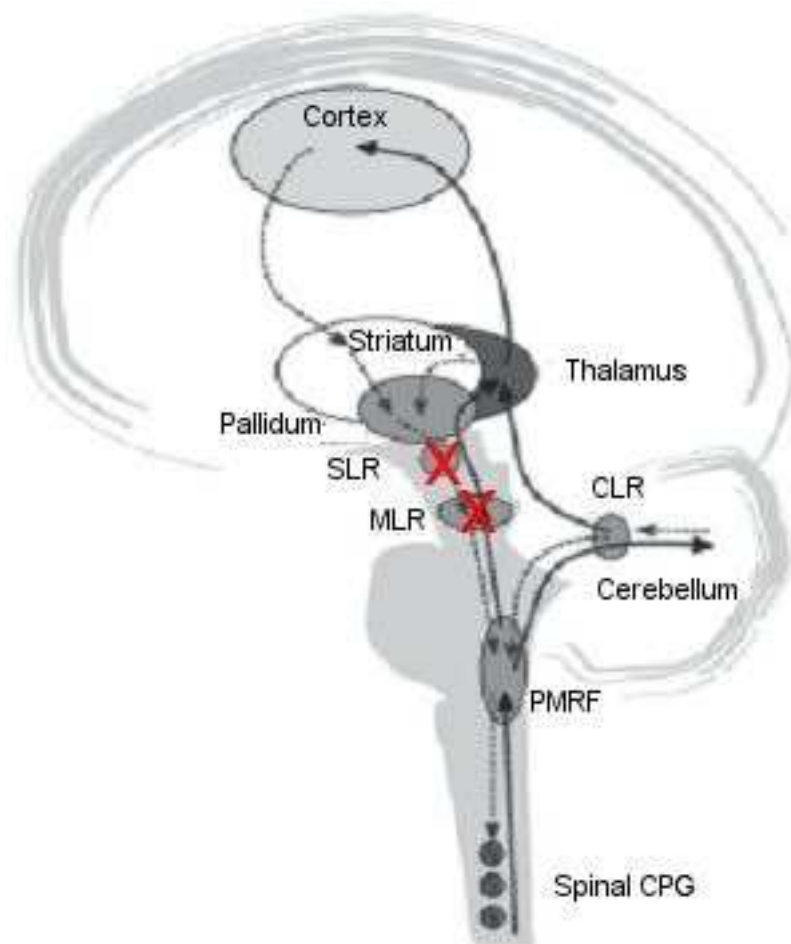


Abb. 34: Modell der zentralen Gangerstellung. Die geschädigten Lokomotionszentren sind mit einem roten X gekennzeichnet.

CLR: cerebelläre Lokomotionsregion, SLR: subthalamische Lokomotionsregion, MLR: mesencephale Lokomotionsregion, PMRF: pontine mediane Formatio reticularis, SpinalCPG: Generator der spinalen Bewegungsmuster.

Betrachtet man MLR und SLR isoliert, liegt die Option nahe, diese beiden Bereiche durch niederfrequenten Strom zu stimulieren, um so das Gangbild und die Bewegungsstörungen der betroffenen Patienten zu verbessern, wie das bei der Parkinson-Erkrankung mit teilweise großem Erfolg durchgeführt wird.

Bei der PSP ist der cholinerge, pedunculopontine Nucleus (entspricht: MLR) geschädigt. Dieser spielt wohl eine wichtige Rolle für die Balance (Mesulam et al., 1989). Der Verlust

cholinerges Neuronen im pedunculo pontinen Nucleus (PPN) korreliert laut Phalappil mit dem Schweregrad bei der Parkinsonerkrankung (Phalappil, Lozano, 2000).

Die Relevanz dieses Areals für die menschliche Lokomotion wird durch die Effekte einer niederfrequenten elektrischen Stimulation des PPN untermauert, bei der es zu einer Verbesserung des Ganges bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonerkrankung kommt.

So wurde vor kurzem gezeigt, dass durch Tiefenhirnstimulation des pedunculo pontinen Nucleus (PPN) das Gehen bei zwei Parkinsonpatienten verbessert werden konnte (Plaha, Gill, 2005). Berichten der Philipps-Universität, Marburg, ist zu entnehmen, dass die Stimulation zweier PSP-Patienten positive Resultate erbrachte. Eine Veröffentlichung diesbezüglich ist noch ausstehend.

Kombiniert mit der klassischen Stimulation des subthalamischen Nucleus, hat die Tiefenhirnstimulation des PPN einen zusätzlichen Effekt auf Gang- und Standsymptome (Stefani et al., 2007).

Eine PET-Studie mit $H_2^{15}O$ bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung zeigte bei Stimulation des PPN eine vermehrte regionale cerebrale Durchblutung auf beiden Seiten des Thalamus und der anliegenden subkortikalen Strukturen (Strafella et al., 2008). Berichte einzelner Patienten mit vaskulären Mittelhirnläsionen legen nahe, dass der PPN auch für die Ganginitiation verantwortlich ist (Bhidayasiri et al., 2003). Der beidseitige Insult des PPN verursachte bei einem Patienten Symptome des „freezing“ (Kuo et al. 2008).

Zusammenfassend kann man sagen, dass der PPN und die mesencephale Lokomotionsregion bereits Ziele therapeutischer Interventionen im Rahmen der Tiefenhirnstimulation sind. Die heterogenen Ergebnisse der Tiefenhirnstimulation könnten mit dem exakten Ort der Stimulation zusammenhängen und sich bei genauerer Kenntnis der zuständigen Hirnregionen verbessern (Jahn, Zwergal, 2010). Eine kombinierte Stimulation des subthalamischen Nucleus und des pedunculo pontinen Nucleus könnten möglicherweise im frühen Krankheitsverlauf posturale Symptome und die Lokomotion bei der PSP verbessern. Bei Fortschreiten des neurodegenerativen Prozesses würde dieser Effekt jedoch wieder aufgehoben werden.

4.3 Posturographie

Die Ergebnisse der Schwank- und Stabilitätsparameter bei den gesunden Probanden unterscheiden sich deutlich von denen der PSP-Patienten. Beim Sway Path sind die Werte der PSP-Patienten ohne Rasagilintherapie durchschnittlich um das 2-bis 3-fache erhöht gegenüber den Werten der gesunden Probanden. Das bedeutet einen erhöhten Schwingungsweg und somit eine vermehrte Standunsicherheit bei den nicht therapierten Patienten.

Bei allen Untersuchungsbedingungen verbesserten sich diese Werte deutlich, wenn Rasagilin für mindestens 8 Wochen eingenommen wurde. Eine Schwäche dieser Methode ist die große intra- und interindividuelle Varianz bei den Sway-Messungen (Hufschmidt et al., 1980). Dies kann theoretisch durch eine ausreichend große Anzahl an untersuchten Individuen ausgeglichen werden. In dieser Anwendungsbeobachtung wurden 26 gesunde Probanden und 20 PSP-Patienten, von denen 10 Patienten das Medikament Rasagilin mindestens 8 Wochen lang eingenommen hatten, untersucht. Bei der Untersuchungsbedingung „Augen zu, Blick gerade“ kommt es jedoch bei den mit Rasagilin behandelten Patienten zu einem RMS-gesamt Wert, der mit 9,88 cm höher liegt als der bei den nicht therapierten Patienten (8,50 cm). Dieser Wert reiht sich nicht in die Stringenz der anderen Ergebnisse mit ein. Generell sind die Schwankparameter bei geschlossenen Augen höher. Bei PSP-Patienten bestehen gemäß unseren Untersuchungen mittels funktioneller Bildgebung Aktivierungen des superioren Vermis, des posterolateralen sensorischen Thalamus und der visuellen Rindenareale. Dies könnte bei geöffneten Augen eine Art Kompensation der posturalen Instabilität darstellen. So wurde eine Signifikanz bei den RMS-gesamt Werten bei der Messaufforderung „Augen zu, Blick gerade“ mit beziehungsweise ohne Rasagilintherapie errechnet. Warum bei den anderen Messaufforderungen bei den RMS-gesamt Werten keine signifikanten Ergebnisse bestehen, könnte an der kleinen Gruppengröße oder einem mangelnden therapeutischen Effekt liegen und sollte in einer größeren, doppelblinden, randomisierten Studie untersucht werden.

Bei den Sway-Path Messungen bestehen Signifikanzen für die Messdurchläufe „Augen auf, Kopf rekliniert“ und „Augen zu, Kopf rekliniert“. Bei der PSP kommt es zu einem axialen Rigor, wobei die Halsmuskulatur stärker betroffen ist als die Rumpfmuskulatur. Möglich wäre ein therapeutischer Effekt Rasagilins in diesem Bereich, der zu einer Verbesserung der Schwankparameter führt. Auch hier sind jedoch größer angelegte Untersuchungen von Bedeutung, um einen Effekt zu verifizieren.

4.4 Patientendaten, Verträglichkeit und Compliance bei der Anwendungsbeobachtung mit Rasagilin

Die von uns mittels PET und Sturzprotokollen untersuchten Patienten zeigten eine Altersspanne von 57 bis 80 Jahren (Durchschnitt 67,2 Jahre). In den vier zentralen klinischen Parkinson-Studien mit Rasagilin (TEMPO- 6 Monate, TEMPO- 12 Monate, LARGO und PRESTO) zeigten die Daten, die bei über und unter 65 Jahre alten Patienten gesammelt wurden (Gabe von 1 mg Rasagilin/d, n = 1040) keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Wirkung Rasagilins in Bezug auf das Alter (Chen, Berchou, 2004).

Die Verträglichkeit von Rasagilin bei unseren PSP-Patienten war insgesamt gut. Bei drei Patienten wurde Rasagilin wegen Nebenwirkungen, die eventuell mit dem Medikament in Verbindung zu bringen waren, abgesetzt (Patient Nr. 7 entwickelte nach 14 Tagen Blasenstörungen im Sinne eines Harnverhalts, Patient Nr. 10 entwickelte nach 16 Tagen Kopfschmerzen und Patient Nr. 16 nach 27 Tagen ebenfalls Kopfschmerzen). Diese von uns beobachteten Nebenwirkungen wurden zuvor in der LARGO-Studie beschrieben (Rascol et al., 2005).

Die Compliance der an unserer Anwendungsbeobachtung beteiligten Patienten war gut. Dies könnte auf die einfachen Einnahmebedingungen (1-mal täglich morgens), die gute Verträglichkeit, sowie auf die gute Motivation und Betreuung der Patienten zurückzuführen sein. Die Patienten brachten die ausgefüllten Sturzprotokolle zu den Kontrolluntersuchungen mit, bei denen anschließend auch zusätzliche diagnostische Untersuchungen (Posturographie, fPET) durchgeführt wurden. Patienten, die nicht regelmäßig erscheinen konnten, schickten die Sturzprotokolle zu, so dass die gesammelten Daten vollständig und ausreichend waren.

4.5 Rahmenbedingungen der angewendeten Untersuchungsverfahren

Bei der Gruppengröße von 20 Patienten ist trotz Abgleich des Alters, des Geschlechts, des PSPRS-Scores und der Krankheitsdauer ein Bias auf Grund der Heterogenität der Erkrankung nicht auszuschließen.

Bensimon argumentiert, dass die Beurteilung krankheitsmodifizierender Therapieansätze durch den sehr heterogenen Verlauf der PSP erschwert ist (Bensimon, 2008).

Am effektivsten wäre der Nachweis einer therapeutischen Wirkung in sehr frühen Krankheitsstadien. Bisher stehen aber keine validen Biomarker zur Verfügung, um die PSP in diesen frühen Stadien zu diagnostizieren und von anderen neurodegenerativen Erkrankungen

sicher zu differenzieren. Auch bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv konnte die klinisch-diagnostische Abgrenzung zweier Patienten, die zunächst in die Anwendungsbeobachtung mit eingeschlossen werden sollten, erst im Verlauf unter enger Überwachung erfolgen. In einem Fall handelte es sich hierbei um eine Corticobasale Degeneration, im anderen Fall um eine Multisystematrophie (MSA).

Die Anwendung der Posturographie ermöglichte die Fokussierung auf die posturale Instabilität als ein entscheidendes Merkmal im Krankheitsverlauf der PSP. So können neue pharmakologische Ansätze in Bezug auf Schwank- und Stabilitätsparameter im Verlauf mit dieser Methode beurteilt werden. Die Posturographie könnte auch geeignet sein, um die PSP von anderen Gangstörungen zu unterscheiden. So konnten Krafczyk und Kollegen zeigen, dass durch eine Analyse der Sway-Parameter den Patienten bestimmte Gangstörungen zugeordnet werden konnten. Mit hoher Spezifität (0,93) und Sensitivität (0,93) war es auf diese Weise möglich, eine Unterscheidung zwischen gesunden Kontrollpersonen, Patienten mit posturalem phobischem Schwankschwindel, Patienten mit anteriorer cerebellärer Atrophie, Patienten mit primär orthostatischem Tremor, sowie Patienten mit akuter unilateraler vestibulärer Neuritis zu treffen (Krafczyk et al., 2006).

Bisher ist jedoch nicht geklärt, in wie weit die posturographisch erfasste Krankheitsprogression mit definierten histopathologischen Kriterien übereinstimmt. Bis dato gibt es keine prospektiven Studien, die klinische Diagnostikkriterien definitiven histopathologischen Kriterien gegenüberstellen (Litvan et al., 2003).

Zur frühzeitigen Erfassung und besonders zur Differenzierung gegenüber anderen neurodegenerativ bedingten Gangstörungen könnte sich die funktionelle PET als sehr hilfreich erweisen. In Untersuchungen anderer Krankheitsgruppen scheinen erste Anzeichen dafür zu bestehen, dass die unterschiedlichen Gangstörungen (z.B. phobischer Schwankschwindel, Morbus Parkinson, Multisystematrophie, Normaldruckhydrozephalus) durch Aktivierungsunterschiede charakteristischer Hirnareale schon in relativ frühen Stadien voneinander zu differenzieren sind. Diese Technik bleibt jedoch hoch spezialisierten Zentren mit der nötigen apparativen Ausstattung vorbehalten und ist auf Grund der finanziell und technisch aufzuwendenden Mittel nicht als einfaches und zugleich robustes diagnostisches Kriterium flächendeckend einzusetzen. Demgegenüber ist die Posturographie kostengünstig, einfach anzuwenden und körperlich nicht invasiv oder belastend.

Die von uns mittels Posturographie untersuchten Parameter (Sway Path, RMS-gesamt) boten eine Darstellung einzelner Aspekte des Krankheitsverlaufs. Diese Herangehensweise erscheint aussagekräftiger, um das therapeutische Ansprechen neuer medikamentöser Ansätze

einschätzen zu können, da der Patient nicht aktiv in die Beurteilung einbezogen ist, wie das zum Beispiel beim PSP-QoL-Score der Fall ist. Dessen Anwendung ist durch die fortschreitende kognitive Beeinträchtigung der Patienten eingeschränkt und so konnte bei einer von Schrag und Kollegen durchgeführten Studie nur ein Viertel der Patienten ohne Hilfe von Angehörigen den PSP-QoL-Score selbständig beantworten und bei weit fortgeschrittenen Krankheitsverläufen war dieser Score gar nicht mehr anwendbar (Schrag et al., 2006).

Es konnte bis jetzt noch nicht geklärt werden, in wie weit ein Einfluss der Rasagilinthherapie auf das Langzeitüberleben besteht. Dies wäre jedoch wichtig, um symptomatische Effekte der Behandlung von kausalen Effekten unterscheiden zu können. Das „World Federation of Neurology Committee on Research“ empfiehlt, dass das Überleben als „primary endpoint“ zur definitiven Beurteilung einer neuroprotektiven Therapie herangezogen werden sollte (Miller et al., 1999).

In diesem Zusammenhang hat man bei klinischen Studien zur amyotrophen Lateralsklerose (ALS) gesehen, dass das Langzeitüberleben nicht zwangsläufig mit funktionellen Veränderungen in Verbindung steht (Lacomblez et al., 1996; Meininger, 2005). Deshalb sollten diese beiden Parameter auch bei der PSP weiterhin getrennt voneinander betrachtet werden und keine Rückschlüsse verbesserter funktioneller Parameter auf das Langzeitüberleben gezogen werden.

4.6 Beobachtung möglicher pharmakologischer Interaktionen mit Rasagilin

Da Rasagilin über CYP 1A2 abgebaut wird, könnte die gleichzeitige Einnahme von CYP 1A2 Inhibitoren (wie z. B. Cimetidin, Ciprofloxacin, Fluvoxamin) die Plasmakonzentration erhöhen und ebenso könnte die Einnahme von CYP 1A2 Induktoren (wie z. B. Omeprazol) die Plasmakonzentration reduzieren (Chen, Swope, 2005). Weder in der Gruppe der posturographisch untersuchten Patienten noch in der mit Sturzprotokollen überwachten Gruppe waren pharmakologische Interaktionen bezüglich des CYP 1A2-Enzyms zu erwarten. (Die genaue Auflistung der Medikamente ist im Ergebnisteil dargestellt). Ein Patient der posturographisch untersuchten Gruppe nahm das Medikament Pantozol ein. Dieses wird jedoch im Gegensatz zu Omeprazol nicht über CYP 1A2 verstoffwechselt, sondern hauptsächlich über CYP 2C19 und CYP 3A4.

Eine weitere Interaktion der MAO-Inhibitoren besteht mit Tyraminen. Tyramine sind in vielen Lebensmitteln (z. B. Käse) und Getränken (z. B. Wein) enthalten und erhöhen den

Blutdruck, indem sie sympathische Neuronen zur Ausschüttung von Noradrenalin stimulieren. Obwohl sowohl die MAO-A als auch die MAO-B Tyramin verstoffwechseln, ist die MAO-A, die von Rasagilin nicht blockiert wird, hauptverantwortlich für den Tyraminabbau (Chen, Swope, 2005). Die „Cheese Reaction“ tritt jedoch nur bei der exzessiven oralen Einnahme von Tyraminen auf (Hasan et al., 1988). So hatte in einer Untergruppe der PRESTO-Studie bei 34 mit Rasagilin behandelten Patienten die zusätzliche orale Einnahme von 50 mg Tyramin HCl keinen Einfluss auf den Blutdruck (de Marcaida et al., 2006).

Auf Grund dieser Daten wurde für die von uns beobachteten PSP-Patienten keine Empfehlung ausgesprochen, auf bestimmte Nahrungsmittel zu verzichten. Über den gesamten Verlauf der Anwendungsbeobachtung konnten keine sympathomimetischen Nebenwirkungen beobachtet werden, die auf die gleichzeitige Einnahme von Rasagilin und tyraminhaltiger Nahrung hätte zurückgeführt werden können.

Selegelin, ein MAO-B-Inhibitor der ersten Generation wird zu Amphetaminen umgebaut, die kardiovaskuläre (z. B. orthostatische Hypotension) und psychiatrische (z. B. Halluzinationen) Nebenwirkungen hervorrufen können (Abassi et al., 2004). Insbesondere die orthostatische Hypotension könnte einen Confounder für den Nachweis einer therapeutischen Wirkung in Bezug auf die posturale Instabilität der MAO-B-Inhibition darstellen.

Im Gegensatz dazu ist Rasagilin ein Aminoindan-Abkömmling ohne Amphetaminmetaboliten. Weder Rasagilin noch Aminoindan sind vasoaktiv (Finberg, Youdim, 2002). Bei dem im Rahmen unserer Anwendungsbeobachtung untersuchten Patienten kam es zu keinen kardiovaskulären Nebenwirkungen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Analyse der Gangstörung bei der progressiven supranukleären Blickparese, einer Tauopathie, mittels der Auswertung von Sturzprotokollen, der Posturographie und der funktionellen Positronen-Emissions-Tomographie (fPET).

Die fPET ermöglichte die exakte Darstellung beteiligter Lokomotionszentren unter realen Bedingungen (aktives Gehen). Ein besseres Verständnis der Funktionskette des Lokomotionsnetzwerkes ließ sich auf diese Weise erarbeiten. Zusammenfassend beinhaltet das supraspinale Lokomotionsnetzwerk die kortikale Lokomotionsregion, die Signale via Basalganglien an die Ganginitiationszentren im dorsalen Hirnstamm sendet. Die mesencephale Lokomotionsregion (MLR) und die cerebelläre Lokomotionsregion (CLR) modulieren den Kraftgrad und die Geschwindigkeit der Bewegung und integrieren Signale der Sinnesorgane.

Ein neuer therapeutischer Ansatz, die Gabe von Rasagilin, einem Monoamin-Oxidase-B-Inhibitor mit potentiell neuroprotektiven Eigenschaften, wurde anhand von Sturzprotokollen und der Posturographie dokumentiert und die Ergebnisse mit bisherigen Daten dieses Medikaments bei der Parkinson-Erkrankung verglichen und dessen Einfluss auf verschiedene Krankheitssymptome bewertet. Dabei wurden pathophysiologische Merkmale der PSP dargestellt und mögliche Angriffspunkte der pharmakologischen Intervention erörtert.

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung konnte gezeigt werden, dass sich zumindest in den ersten 7 Monaten nach Gabe von Rasagilin bei vielen Patienten eine leichte Verbesserung oder Stabilisierung der Sturzhäufigkeit einstellte. Weitere klinische Parameter wie das verminderte Auftreten einer Pneumonie, die langsamere Entwicklung einer Dysphagie und ein positiver Effekt auf die Stimmungslage fielen uns bei der Behandlung auf.

Der im Rahmen dieser Arbeit vorgestellte pharmakologische Ansatz mit Rasagilin und die Bildgebung der Lokomotionszentren mit der funktionellen Positronen-Emissions-Tomographie sind neu im Umgang mit der progressiven supranukleären Blickparese. Sowohl der intrazelluläre Wirkmechanismus von Rasagilin als auch das bessere Verständnis der zentralen Erstellung der Lokomotion sind wichtig, um die PSP in Zukunft besser diagnostizieren und therapieren zu können.

6. Ausblick

Der im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Anwendungsbeobachtung und den damit verbundenen interessanten Ergebnissen sollte zukünftig eine doppelblinde, randomisierte, wenn möglich multizentrische Studie folgen, in der die positiven Effekte Rasagilins, die hier gezeigt wurden, überprüft werden können.

Dabei sollte darauf geachtet werden, dass eine posturographische Untersuchung vor Beginn der Rasagilintherapie bei allen Patienten durchgeführt wird und über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr regelmäßige posturographische Nachkontrollen und klinische Kontrollen (PSP-RS, Sturzprotokolle, Medikamentennebenwirkungen) erfolgen. Die funktionelle PET könnte in diesem Zusammenhang Aktivitätsunterschiede der betroffenen Hirnareale und Unterschiede, die durch pharmakologische Intervention entstehen, darstellen.

Abzuwarten bleibt, in wie weit der Ansatz mit Rasagilin als kausal bzw. symptomatisch zu betrachten ist. So verbesserte Rasagilin in dieser Arbeit die Sturzhäufigkeit sowie Schwank- und Stabilitätsparameter nur im ersten halben Jahr der Anwendung.

7. Literaturverzeichnis

Aarsland, D., Litvan, I. et al. (2003) Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 1215-1220.

Aiba, I. et al. (1997) Relationship between brainstem MRI and pathologic findings in progressive supranuclear palsy: study in autopsy cases. *J. Neurol. Sci.* 152, 210-217.

Albers, D.S. et al. (2000) Frontal lobe dysfunction in progressive supranuclear palsy: evidence for oxidative stress and mitochondrial impairment. *J. Neurochem.* 74, 878-881.

Albers, D.S., Augood, S.J. (2001) New insights into progressive supranuclear palsy. *Trends in Neurosciences* 24 (6), 347-352.

Anichtchik, O. et al. (2006) Distinct Structure and Activity of Monoamine Oxidase in the Brain of Zebrafish (*Danio rerio*), *The Journal Of Comparative Neurology* 498, 593-610.

Aoyama, K. et al. (2006) Aging and oxidative stress in progressive supranuclear palsy. *Europ. J. of Neurology* 13, 89-92.

Bar Am, O. et al. (2004) Contrasting neuroprotective and neurotoxic actions of respective metabolites of anti-Parkinson drugs rasagiline and selegiline. *Neurosci. Lett.* 355, 169-172.

Beal, M.F. (2000) Energetics in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.* 23, 293-304.

Bensiomon, G. et al. (2008) Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: The NNIPPS Study. *Brain* 132 (1): 156-171.

Birdi, S. et al., (2002) Progressive supranuclear palsy diagnosis and confounding features: report on 16 autopsied cases. *Mov Disord* 17, 1255-1264.

Bhidayasiri, R. et al. (2003) Midbrain ataxia: possible role of the pedunclopontine nucleus in human locomotion. *Cerebrovasc. Dis.* 16, 95-96.

Binkowski, F. et al. (2000) Broca's region subserves imagery of motion: a combined cytoarchitectonic and fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 11, 273-285.

Brooks, D.J. (1993) Functional imaging in relation to parkinsonian syndromes. *J. Neurol. Sci.* 115, 1-17.

Brusa, A. et al. (2004) progressive supranuclear palsy: new disease or variant of postencephalitic Parkinsonism? *Mov. Disord.* 19, 247-252.

Burn, D.J., Lees, A.J. (2002) progressive supranuclear palsy: where are we now? *Lancet Neurology* 1, 359-369.

Burn, D.J., Warren, N.M. (2005) Toward future therapies in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* 20 (Suppl 12), 92-98.

Chen, J., Berchou, R.C. (2004) Rasagiline, a selective, second-generation, irreversible inhibitor of monoamine oxidase type B, is effective in patients older and younger than 65 years of age with early to advanced Parkinson's disease. *Pharmacotherapy* 24, 1448. Abstract.

Chen, J., Swope, D. (2005) Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson's disease. *J. Clin. Pharm.* 45, 878-894.

Daniel, S.E. et al., (1995) The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): a reappraisal. *Brain* 118, 759-770.

Daniele, A. et al. (1999) Zolpidem in progressive supranuclear palsy. *N. Engl. J. Med.* 341, 543-544.

Diener, H.C., Dichgans, J., (1988) Anwendung und Nutzen der statischen und dynamischen Standmessung (Posturographie). *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 56, 249-258.

- Drew, T. et al. (2004) Cortical and brainstem control of locomotion. *Prog. Brain Res.* 143, 251-261.
- Engel, P.A. (1996) Treatment of progressive supranuclear palsy with amitriptyline: therapeutic and toxic effects. *J. Am. Geriatr. Soc.* 44, 1072-1074.
- Fernandez, H. et al. (2007) Monoamine Oxidase Inhibitors: Current and Emerging Agents for Parkinson Disease. *Clinical Neuropharmacology* 30, Vol. 3.
- Fearnley, J.M., Lees, A.J., (1991) aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114, 2283-2301.
- Finberg, J.P., Youdim, M. (2002) Pharmacological properties of the anti-Parkinson drug rasagiline; modification of endogenous brain amines, reserpine reversal, serotonergic and dopaminergic behaviours. *Neuropharmacology* (43), 1110-1118.
- Foster, N.L. et al. (1989) Failure of cholinergic agonist RS-86 to improve cognition and movement in PSP despite effects on sleep. *Neurology* 39, 257-261.
- Foster, N.L. et al. (2000) PET measures of benzodiazepine receptors in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 54, 1768-1773.
- Golbe, L. et al. (1988) Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 38, 1031-1034.
- Golbe, L. (1994) The epidemiology of PSP. *Journal Neural Transmission* 1994, 42 (suppl), 263-273.
- Golbe, L. (2007) A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain* 130(6), 1552-1565.
- Hardman, C.D. et al. (1996) Substantia nigra pars reticulata neurons in Parkinson's disease. *Neurodegeneration* 5, 49-55.

Hardman, C.D. et al. (1997) The subthalamic nucleus in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 56, 132-142.

Hasan, F. et al. (1988) The involvement of intestinal monoamine oxidase in the transport and metabolism of tyramine. *J. Neural. Transm. Suppl.* 26, 1-9.

Huang, W. et al. (1999) Neuroprotective effect of rasagiline, a selective monoamine oxidase-B inhibitor, against closed head injury in the mouse. *Eur. J. Pharmacol.* 366, 127-135.

Hufschmidt, A. et al. (1980) Some Methods and Parameters of Body Sway Quantification and Their Neurological Applications. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 228, 135-150.

Jahn, K., Zwergal, A. (2010) Imaging supraspinal locomotor control in balance disorders. *Restor. Neurol. Neurosci.* 28 (1), 105-114.

Jahn, K. et al. (2004) Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in fMRI. *NeuroImage* 22, 1722-1731.

Jahn, K. et al. (2008b) Imaging human supraspinal locomotion centers in brainstem and cerebellum. *NeuroImage* 39, 786-792.

Kluin et al., (1993) Perceptual analysis of speech disorders in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 43, 563-566.

Komori, T. et al. (1998) Inducible nitric oxid synthase (iNos)- like immunoreactivity in argyrophilic, tau-positive astrocytes in progressive supranuclear palsy. *Acta. Neuropathol. Berlin* 95, 338-344.

Kompoliti, K. et al. (1998) Pharmacological therapy in progressive supranuclear palsy. *Arch. Neuro.* 55, 1099-1102.

Koutsilieri, E. et al. (2001) Selegiline completely restores choline acetyltransferase activity deficits in simian immunodeficiency infection. *Eur. J. Pharmacol.* 411, R1-R2.

Krafczyk, S. (1984) Neurologisches Praktikum, 29-33.

Krafczyk, S. et al (2006) Artificial neural network: a new diagnostic posturographic tool for disorders of stance. *Clin Neurophysiol* 117 (8): 1692-1698.

Kuo, S.H. et al. (2008) Bilateral pedunculopontine nuclei strokes presenting as freezing of gait. *Mov. Dis.* 23, 616-619.

Kupsch, A. et al. (2001) Monoamine oxidase-inhibition and MPTP-induced neurotoxicity in the non-human primate: comparison of Rsagiline (TVP 1012) with selegiline. *J. Neural. Transm.* 108, 985-1009.

Lacomblez, L. et al. (1996) Dose ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet* 347, 1425-31

La Fougère, C., Zwergal, A. et al. (2010) Multimodal imaging of real and imagined locomotion, *NeuroImage* (ahead of print).

Lewis, J. et al. (2000) Neurofibrillary tangles amyotrophy and progressive motor disturbances in mice expressing mutant (P301L) tau protein. *Nat. Genet.* 25, 402-405.

Litvan, I., Chase, T. N. (1992) Traditional and experimental therapeutic approaches. In: Litvan, I., editor. *Progressive supranuclear palsy: clinical and research approaches*. New York: Oxford University Press 254-269.

Litvan, I. et al. (1996) Natural history of progressive supranuclear palsy and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 60, 615-620.

Litvan, I., Agid, Y. et al. (1996) Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 47, 1-9.

Litvan, I. et al. (1997) Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. *Brain* 120, 65-74.

Litvan, I., et al., (1997) Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 47, 1184-1189.

Litvan, I. et al. (2001) Randomized placebo-controlled trial with Donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology* 57, 467-473.

Litvan, I. et al. (2003) Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov. Disord.* 18, 467-486.

Mandel, S. et al. (2005) Mechanism of neuroprotection of the anti-Parkinson drug rasagiline and derivatives. *Brain Res. Brain Rev.* 48, 379-387.

Maher, E.R.; Lees, A.J. (1986) The clinical features and natural history of the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 36, 1005-1008.

Marcaida, de J.A. (2006), for the Parkinson Study Group TEMPO and the PRESTO Tyramine Substudy Investigators and Coordinators. Effects of tyramine administration in Parkinson's disease patients treated with selective MAO-B inhibitor rasagiline. *Mov. Disord.* 21, 1716-1721.

Martinelli, P. et al. (2000) Deficit of brain and skeletal muscle bioenergetics in progressive supranuclear palsy shown in vivo by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Mov. Disord.* 15, 889-893.

Maruyama, W. et al. (2000) Neurotoxins induce apoptosis in dopamine neurons: protection by N-propargylamine-1 (R) and (S)-aminoindan, rasagiline and TV 1022. *J. Neural. Transm.* 60, 171-186.

Mauritz, K.H., Dichgans, J. et al. (1979) Quantitative analysis of stance in late cortical cerebellar atrophy of the anterior lobe and other forms of cerebellar ataxia. *Brain* 102, 461-482.

Meininger, V. (2005) Clinical trials in ALS: what did we learn from recent trials in humans? *Neurodegener. Dis.* 2, 208-14.

Mesulam, M.M. et al. (1989) Human reticular formation: cholinergic neurons of the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei and some cytochemical comparisons to fore brain cholinergic neurons. *J. Comp. Neurol.* 283, 611-33.

Miller, R.G. et al. (1999) Consensus guidelines for the design and implementation of clinical trials in ALS. World Federation of Neurology committee on Research. *J. Neurol. Sci.* (169), 2-12.

Mori, S. et al. (2001) Supraspinal sites that induce locomotion in the vertebrate central nervous system. *Adv. Neurol.* 87, 25-40.

Morris H. et al. (1999) Classic diseases revisited. Progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski disease) *Postgrad. Med. J.* 75, 579-584.

Neophytides, A. et al. (1982) The use of lisuride, a potent dopamine and serotonin agonist, in the treatment of progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 45, 261-263.

Nieforth, K.A., Golbe, L.I. (1993) Retrospective study of drug response in 87 patients with progressive supranuclear palsy, *Clin. Neuropharmacol.* 16 (4), 338-46.

Oba, H. et al. (2005) New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 64, 2050-2055.

Odetti, P. et al. (2000) Lipidperoxidation is selectively involved in progressive supranuclear palsy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 59, 393-397.

- Olanow, C.W. et al. (2001) An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology* 56, 1-88.
- Panisset, M. et al. (2007) Safety of concomitant therapy with rasagiline and Parkinson's disease. *Mov Disorder* 223 (Suppl. 16), 104-105.
- Papapetropoulos, S. et al (2005) Cause, seasonality of death and co-morbidities in progressive supranuclear palsy (PSP). *Parkinsonism & Related Disorders* 11/7, 459-463.
- Parkinson Study Group (2004) A controlled, randomized, delayed-start study of Rasagiline in early Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 61, 561-566.
- Parkinson Study Group (2005). A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa treated patients with Parkinson's disease and motor fluctuations. The PRESTO study. *Arch. Neurol.* 62, 241-248.
- Pastor, P., Tolosa, E. (2002) Progressive supranuclear palsy: clinical and genetic aspects. *Curr. Opin. Neurol.* 15, 429-437.
- Paviour, D.C. et al. (2006) Longitudinal MRI in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: rates and regions of atrophy. *Brain* 129, 1040-1049.
- Phalapill, P.A., Lozano, A.M. (2000) The pedunclopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 123, 1767-1783.
- Plaha, P., Gill, S.S. (2005) Bilateral deep brain stimulation of the pedunclopontine nucleus for parkinson's disease . *Neuro. Report* 16, 1883-1887.
- Pollak, P. et al. (1996) Subthalamic nucleus stimulation alleviates akinesia and rigidity in parkinsonian patients. *Adv. Neurol.* 69, 591-594.
- Rajput, A., Rajput, H. (2001) Progressive supranuclear palsy: clinical features, pathophysiology and management. *Drugs Aging* 18, 913-925.

Rascol, O. et al. (1998) Efaroxan, an alpha-2-antagonist, in the treatment of progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* 13, 673-676.

Rascol, O. et al. (2005) Rasagiline as an adjunct to levodopa in Patient's with Parkinson and motor fluctuations (LARGO- Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily-study): a randomized Double-blind, parallel-group trial, *Lancet* 365, 947-954.

Riederer, P., Youdim, M. (1986) Monoamine oxidase activity and monoamine metabolism in brains of Parkinson patients treated with l-deprenyl. *Journal of Neurochemistry* 46, 1359-1369.

Rossignol, S. et al. (2006) Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. *Physiol. Rev.* 86, 89-154.

Santacruz, P. et al. (1998) Progressive supranuclear palsy: a survey of the disease course. *Neurology* 50, 1637-1647.

Schrag, A. et al. (1999) Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross sectional study. *Lancet* 354, 1771-1775.

Schrag, A. et al. (2006) Measuring quality of life in PSP: The PSP-QoL. *Neurology* 67, 39-44.

Sasaki, N. et al. (1998) Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Am. J. Pathol.* 153, 1149-1155.

Schmahmann, J.D. et al. (2000) *Anatomy Atlas of the Human Cerebellum*. Academic Press, San Diego.

Schott, J.M. (2007) A neurological MRI menagerie. *Pract. Neurol.* 7, 186-190.

Shik, M. L., Orlovsky, G.N. (1976). Neurophysiology of locomotor automatism. *Physiol. Rev.* 56, 465-501.

Shinotoh, H. et al. (1999) Positron emission tomographic measurement of acetylcholinesterase activity reveals differential loss of ascending cholinergic systems in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Ann. Neurol.* 46, 62-69.

Siddiqui, M.A.A, Plosker, G.L. (2005) *Drugs Aging* 22, 83-91.

Siederowf, A., Stern, M., (2006) Clinical trials with Rasagiline - Evidence for short-term and long-term effects. *Neurology* 66, 80-88.

Speiser, Z. et al. (1999) Studies with rasagiline, a MAO-B inhibitor, in experimental focal ischemia of the rat. *J. Neural. Transm.* 106, 593-606.

Stamelou, M. et al. (2008) Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov. Dis.* 23(7), 942-949.

Steele, J. et al. (1963) Supranuclear ophthalmoplegia, pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. A clinical report on eight cases of heterogeneous system degeneration. *Transactions of the American Neurological Association* 88, 25-29.

Steele, J.C., et al. (1964) Progressive supranuclear palsy. *Arch. Neurol.* 10, 333-359.

Stefani, A. et al. (2007) Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nucleus in severe Parkinson's disease. *Brain* 130, 1596-1607.

Strafella, A.P. et al. (2008) changes associated with PPN stimulation in a patient with Parkinson's disease: a PET study. *Mov. Disord.* 23, 1051-1054.

Suzuki, M. et al. (2002) Cholinergic vesicular transporters in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 58, 1013-1018.

Swerdlow, R.H. et al. (2001) Mitochondrial dysfunction in cybrid lines expressing mitochondrial genes from patients with progressive supranuclear palsy. *J. Neurochem.* 75, 1681-1684.

Tanigawa, A. et al. (1998) Truncal muscle tonus in progressive supranuclear palsy. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 64, 190-196.

Tatton, W. et al. (2003) Neuroprotection by deprenyl and other propargylamines: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase rather than monoamine oxidase B. *J. Neural Transm.* 110 (5), 509-515.

Testa, D. et al. (2001) Comparison of natural histories of PSP and multiple system atrophy. *Neurol. Sci.* 22, 247-251.

Thulborn, K.R. et al. (1982) Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochem Biophys Acta*, 714 (2), 265-270.

Troost, B., Daroff, R. (1977) The ocular motor defects in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 2, 397- 403.

Vidailhet, M. et al. (1994) Eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol* 1994, 35, 420-426.

Williams, D.R. et al. (2007) Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* 15, 2235-2241.

Willoughby, J. et al. (1988) Monoamine oxidase activity and distribution in marmoset brain: implications for MPTP toxicity. *Neuroscience Letters* 90, 100-106.

Youdim, M. et al. (2001) Rasagiline [N-propargyl-1R (+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. *Br J Pharmacol* 132, 500-506.

Youdim, M. et al. (2001) Molecular basis of neuroprotective activities of rasagiline and the anti-Alzheimer drug TV3326 [(N-propargyl)-(3R)-aminoindan-5]- ethyl methyl carbamate]. *Cell. Mol. Neurobiol.* 21, 555-573.

Youdim, M. (2003) Rasagiline: an anti-Parkinson drug with neuroprotective activity. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 3(6), 737-749.

Youdim M. et al. (2005) Rasagiline: neurodegeneration, and mitochondrial permeability transition. *J. Neurosc Res* 79, 172-179.

Zemaitaitis, M.O. et al. (2000). Transglutaminase cross linking of tau proteins in progressive spranuclear palsy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 59, 983-989.

8. Danksagung

Die Arbeit wäre ohne die hervorragende Betreuung und Mithilfe verschiedener Personen nicht möglich gewesen.

Meinen Dank möchte ich an dieser Stelle Herrn Dr. Krafczyk aussprechen, der mich mit viel Geduld und Begeisterung in die Funktionsweise der Posturographie und die verschiedenen Computerprogramme zur Auswertung der Daten eingeführt hat.

Auch den Empfangsdamen der neurologischen Poliklinik und den Orthoptistinnen, die an der Patientenbetreuung beteiligt waren, gilt mein Dank.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Zwergal und Herrn PD Dr. Jahn von der Neurologischen Klinik Großhadern sowie Herrn Dr. La Fougère von der Nuklearmedizinischen Klinik Großhadern, die mich in ihre Arbeitsgruppe für funktionelle Bildgebung von Gangstörungen integrierten. Sie standen mir stets mit Rat und Tat zur Seite und hatten immer ein offenes Ohr für meine Fragen oder Anliegen. Besonders möchte ich mich in diesem Zusammenhang bei dieser Arbeitsgruppe für die zur Verfügung gestellten Bilder, die in dieser Arbeit gezeigt werden, bedanken. Auch die international tätigen Wissenschaftler, die sich mit der PSP beschäftigen, möchte ich für die großzügige Genehmigung der gezeigten Abbildungen meinen Dank aussprechen.

Ganz besonders gilt mein Dank Herrn PD Dr. Lorenzl, der mich die ganze Projektzeit über hervorragend betreut hat. Seine fachliche Kompetenz und begeisternde Herangehensweise, sowie der menschliche Umgang waren in jeder Hinsicht wichtig für das Gelingen dieser Arbeit und eine Bereicherung weit darüber hinaus.

Großen Dank schulde ich meiner Familie, die es mir durch ihre vielfältige Unterstützung ermöglichte, dass mir während meines Studiums genug Zeit blieb, um mich mit den Aufgaben dieser Arbeit auseinanderzusetzen und die mich nach eigener schwerer Krankheit begleitete. Dabei gilt auch Frau Dr. Riedner besonderer Dank, die mich durch ihre Expertise für die Grundlagen der Neurotransmission sensibilisierte.

9. Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name: Deutschenbaur, Lorenz

Geboren: 12.02.1982

Geburtsort: München

Adresse: Tièchestrasse 65, 8037 Zürich
E-mail: Lorenz.Deutschenbaur@gmx.de
Tel.: 0041774753350

Familienstand: ledig, keine Kinder

Berufstätigkeit

April 2010 Assistenzarzt in der Klinik für Akutgeriatrie, Stadtspital Waid, Zürich, Schweiz

Mai 2011 Assistenzarzt in der Klinik für Chirurgie, Stadtspital Waid, Zürich, Schweiz

Studium

November 2009 Ärztliche Prüfung an der LMU (Note: gut)

August 2008 - Juli 2009 Praktisches Jahr:
Innere Tertial in der Klinik für Akutgeriatrie, Stadtspital Waid, Zürich, Schweiz
Chirurgie-Tertial am Antiguo Hospital Civil, Guadalajara, Mexiko
Pädiatrie-Tertial am National University Hospital, Singapur, Singapur und am Klinikum 3. Orden, München, Deutschland

WiSe 2003/04 Aufnahme des Medizinstudiums an der Ludwig Maximilian Universität, München

2001-2003 eigene Erkrankung: Diagnose, Behandlung und Rehabilitation eines osteoblastischen Osteosarkoms (Nachsorge abgeschlossen: Mai 2008)

Schulbildung

Mai 2001 Erhalt der allgemeinen Hochschulreife

Dezember- März 1998 Schulaufenthalt an der Englischen Public School, (Wellington School), Wellington, Somerset

1992 - 2001 Gymnasium Oberhaching, Neusprachlicher Zweig, Oberhaching

Wissenschaftliche Tätigkeit

Doktorarbeit:	Neurologische Klinik und Poliklinik Großhadern bei Prof. Dr. med. Lorenzl
Thema:	Bilgebende und neurophysiologische Untersuchungen zur Lokomotion bei PSP-Patienten und Anwendungsbeobachtung mit Rasagilin
Methoden:	fPet, Posturographie, Sturzprotokolle, PSPRS
September 2008:	Postervorstellung der Dr. Arbeit am Deutschen Neurologenkongress in Hamburg
April – September 2008:	wissenschaftlicher Mitarbeiter in der neurologischen Klinik und Poliklinik der LMU, Großhadern
Stipendien:	Vollstipendium der LMU für Studenten im Ausland Bücherstipendium der Oskar-Karl Forster Stiftung

Famulaturen

September 2005:	Harvard Medical School, Brigham and Women's hospital, Department of Clinical Chemistry, Boston, USA
März 2006:	Zentrum für Akutgeriatrie und Frührehabilitation (ZAGF) – extrauniversitäre Lehrabteilung für Geriatrie der LMU, München
August/September 2006:	Klinikum Harlaching, Fachklinik für Innere Medizin, Naturheilverfahren, München
März/April 2007:	Dr. med Juchheim, Praxis für Immunologie und Allgemeinmedizin, München
September 2007:	Dr. med Häuser, Praxis für Allgemeinmedizin, München
März/April.2008:	Department for Neurology, Sultan Quaboos University, Muscat, Oman

Hobbies:

Musik mit meiner Band (www.sunshineswingers.de), Philosophie, Wandern, Tanzen

Fremdsprachen:

Englisch (fließend), Spanisch (gut), Französisch (Grundlagen)

10. Anhang

Item name and score definitions	Comments, instructions
<i>I. History</i>	
1. Withdrawal	
0 None	• Relative to baseline personality
1 Follows conversation in a group, may respond spontaneously, but rarely if ever initiates exchanges	• Consider lack of conversation due to dementia or bradyphrenia as 'withdrawal'
2 Rarely or never follows conversation in a group	
2. Irritability	
0 No increase in irritability	• Relative to baseline personality
1 Increased, but not interfering with family interactions	• Ask if patient shouts or loses temper easily
2 Interfering with family interactions	
3. Dysphagia for solids	
0 Normal; no difficulty with full range of food textures	• Ignore difficulty related to overloading mouth
1 Tough foods must be cut up into small pieces	• If certain foods like bread crusts or leafy vegetables must be avoided, but meats OK, score '2'
2 Requires soft solid diet	
3 Requires pureed or liquid diet	
4 Tube feeding required for some or all feeding	
4. Using knife and fork, buttoning clothes, washing hands and face	
0 Normal	• Rate the worst of the 3
1 Somewhat slow but no help required	• If difficulty is related to downgaze, score as if it were purely motor
2 Extremely slow; or occasional help needed	

3 Considerable help needed but can do some things alone

4 Requires total assistance

5. Falls

0 None in the past year

- Average frequency if patient attempted to walk unaided

1 <1 per month; gait may otherwise be normal

- Assume no access to walking aids

2 1–4 per month

- Ignore near-falls

3 5–30 per month

4 >30 per month (or chairbound)

6. Urinary incontinence

0 None or a few drops less than daily

- If daytime pad used as precaution but no recent wetting, score '3'

1 A few drops staining clothes daily

2 Large amounts, but only when asleep; no pad required during day

3 Occasional large amounts in daytime; pad required

4 Consistent, requiring diaper or catheter awake and asleep

7. Sleep difficulty

0 Neither 1° nor 2° insomnia

- 1° insomnia is difficulty falling asleep

1 Either 1° or 2° insomnia; averages ≥ 5 h sleep nightly

- 2° is difficulty remaining asleep

2 Both 1° and 2° insomnia; averages ≥ 5 h sleep nightly

- Ignore trips to bathroom after which pt. returns to sleep easily

3 Either 1° or 2° insomnia; averages <5 h sleep nightly

4 Both 1° and 2° insomnia; averages <5 h sleep nightly

II. *Mentation*

Items 8–11 use this scale:

0 Clearly absent

- Estimate the degree to which each deficit would interfere with performance of daily cognitive tasks

1 Equivocal or minimal

2 Clearly present, but does not interfere with activities of daily living (ADL)

3 Interferes mildly with ADL

4 Interferes markedly with ADL

8. Disorientation

- Use MMSE items 1–10 or history to estimate interference in ADLs

9. Bradyphrenia

- If delayed responses prompt the caregiver to answer for the patient or limit your ability to interview patient, rate at least a '3'

10. Emotional incontinence

- If there is a history of inappropriate laughing or crying but none at the time of the examination, rate a '1' or '2', depending on its frequency

11. Grasping/imitative/utilizing behaviour

- If none is displayed spontaneously (e.g. grabbing your coat or arm, or the wheelchair arm), ask patient to rest hands on thighs, palms up. Hold your hands 5–10 cm above his and say nothing.

- If he grabs them, rate a 3

- If he only imitates your actions during the exam, rate a 2

III. Bulbar

12. Dysarthria

0 None

- Ignore palilalia and dysphonia

1 Minimal; all or nearly all words easily comprehensible

- 'Comprehensible' means to examiner, not caregiver

2 Definite, moderate; most words comprehensible

- If generally silent but can be coaxed to speak a few words, rate a '4' no matter how clear those words may be

3 Severe; may be fluent but most words incomprehensible

4 Mute; or a few poorly comprehensible words

13. Dysphagia

0 None

- Give 30–50 cc of water in a cup, if safe

1 Single sips, or fluid pools in mouth or pharynx, but no choking/coughing

- Do not give water if secretions are audible with breathing, if there is a history of frequent aspiration or if caregiver is apprehensive

2 Occasionally coughs to clear fluid; no frank aspiration

- 1 cough rates '2', multiple coughs '3'

3 Frequently coughs to clear fluid; may aspirate slightly; may expectorate frequently rather than swallow secretions

4 Requires artificial measures (oral suctioning, tracheostomy or feeding gastrostomy) to avoid aspiration

IV. Ocular motor

Items 14–16 use this scale:

0 Saccades not slow or hypometric; 86–100% of normal excursion

- Use a stationary target and a verbal command

1 Saccades slow or hypometric; 86–100% of normal excursion

- If improves with repetition, use the initial (i.e. worst) result

2 51–85% of normal excursion

- May hold lids to observe downward saccades

3 16–50% of normal excursion

- Normal range of gaze is 50° in each direction

4 15% of normal excursion or worse

- Ignore square-wave jerks

14. Voluntary upward command movement

15. Voluntary downward command movement

16. Voluntary left and right command movement

17. Eyelid dysfunction

0 None

- Recruitment of frontalis muscle rates at least '2'.

1 Blink rate decreased (<15/min) but no other abnormality

- Isolated difficulty closing lids on command rates at least '2'

2 Mild inhibition of opening or closing or mild blepharospasm; no visual disability

3 Moderate lid-opening inhibition or blepharospasm causing partial visual disability

4 Functional blindness or near-blindness because of involuntary eyelid closure

V. Limb motor

18. Limb rigidity

0 Absent

- Rate the worst of the four limbs

1 Slight or detectable only on activation

- Count flexion contracture in advanced pts as

dystonia, not rigidity

2 Definitely abnormal, but full range of motion possible

3 Only partial range of motion possible

4 Little or no passive motion possible

19. Limb dystonia

0 Absent

- Rate the worst of the four limbs

1 Subtle or present only when activated by other movement

- When subtle, may be evident only with activating tasks such as sustention task or tapping by other limbs

2 Obvious but not continuous

3 Continuous but not disabling

4 Continuous and disabling

20. Finger tapping

0 Normal (>14 taps/5 s with maximal amplitude)

- If asymmetric, rate worse side

1 Impaired (6–14 taps/5 s or moderate loss of amplitude)

2 Barely able to perform (0–5 taps/5 s or severe loss of amplitude)

21. Toe tapping

0 Normal (>14 taps/5 s with maximal amplitude)

- If asymmetric, rate worse side

1 Impaired (6–14 taps/5 s or moderate loss of amplitude)

2 Barely able to perform (0–5 taps/5 s or severe loss of amplitude)

22. Apraxia of hand movement

0 Absent

- Test for ideomotor apraxia

1 Present, not impairing most functions

- Two tasks with each hand (e.g. salute, throw ball, hitchhike, V-for-victory)

2 Impairing most functions

23. Tremor in any part

0 Absent

- Upper extremities extended

1 Present, not impairing most functions

- Finger-to-nose with each hand

2 Impairing most functions

VI. *Gait and midline*

24. Neck rigidity or dystonia

0 Absent

- Rate the resistance to passive antero-posterior rotation

1 Slight or detectable only when activated by other movement

- Ignore spontaneous posture (kyphosis, dystonic rotation, retrocollis)

2 Definitely abnormal, but full range of motion possible

3 Only partial range of motion possible

4 Little or no passive motion possible

25. Arising from chair

0 Normal

- If patient must use hands, do not allow hands to contact arms of the chair

1 Slow but arises on first attempt

- If cane needed, to arise, rate '4'

2 Requires more than one attempt, but arises without using hands

- If patient can arise unassisted but falls forward ('rocket sign'), rate '4'

3 Requires use of hands

4 Unable to arise without assistance

26. Gait

0 Normal

- If patient staggers across room, using wall or furniture when possible, rate '3'

1 Slightly wide-based or irregular or slight pulsion on turns

2 Must walk slowly or occasionally use walls or helper to avoid falling, especially on turns

3 Must use assistance all or almost all the time

4 Unable to walk, even with walker; may be able to transfer

27. Postural stability

0 Normal (shifts neither foot or one foot)

- If pt. can remain standing unassisted, pull backward by shoulders and be ready to catch him/her

1 Must shift each foot at least once but recovers unaided

- Pull should be hard enough to make normal adult take one step back to retain balance

2 Shifts feet and must be caught by examiner

3.4

3 Unable to shift feet; must be caught, but does not require assistance to stand still

4 Tends to fall without a pull; requires assistance to stand still

28. Sitting down

0 Normal

- May use hands to touch seat of chair, but not arms or back of chair

1 Slightly stiff or awkward

2 Easily positions self before chair, but descent into chair is uncontrolled

3 Has difficulty finding chair behind him/her and descent is uncontrolled

4 Unable to test because of severe postural instability

Die „progressive supranuclear palsy rating scale (PSPRS)“ mit Kommentaren und Instruktionen (aus Golbe, L., 2007)